

	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
--	---	--

DENOMINATION DU MEDICAMENT & FORME PHARMACEUTIQUE
VFEND®

CARACTERISTIQUES	
Dénomination commune : VORICONAZOLE	
✓ Composition qualitative et quantitative : VFEND® Comprimé pelliculé à 50 mg, et à 200 mg, Poudre pour solution pour perfusion (IV) à 200 mg , ampoule de 30 ml ; Vfend 40 mg/ml, poudre pour suspension buvable	
✓ Statut : A.M.M. <input checked="" type="checkbox"/> A.T.U. <input type="checkbox"/>	
✓ Classe ATC : J02AC03	
Présentation : VFEND® Comprimé pelliculé à 50 mg, et à 200 mg , Poudre pour solution pour perfusion (IV) à 200 mg , ampoule de 30 ml; Vfend 40 mg/ml, poudre pour suspension buvable.	
✓ Laboratoire : PFIZER	
✓ Prix :	
<i>Présentation :</i>	<i>Prix unitaire en euros HT</i>
VFEND® Comprimé pelliculé à 50 mg	10,3
VFEND® Comprimé pelliculé à 200 mg	41
VFEND® Solution buvable 40 mg / ml (100 ml)	772
VFEND® Poudre pour solution pour perfusion (IV) à 200 mg ampoule de 30 ml, boîte unitaire.	155

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS		
Numéro de version	Date d'application	Nature des modifications
Version 1	21.06.2005	Création
Version 2	01/11/2006	Modification indication

VALIDATION		
Rédaction	Vérification	Approbation Président C.M.D.M.S.

	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
--	---	--

Date : Nom (s) :	Date : Nom (s) :	Date : Nom (s) : Signature (s) :
-------------------------	-------------------------	--

	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
--	---	--

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

GROUPE I : Indications reconnues (AMM et protocoles thérapeutiques définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la haute autorité de santé ou l'institut national du cancer)

- Traitement des aspergilloses invasives (patient > 2 ans)

<p>AMM <input checked="" type="checkbox"/> Oui AMM française (19/03/2002) <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Avis de la transparence</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> SMR : Important</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ASMR : niveau I (04/09/2002)</p> <p>Rapports d'agences d'évaluation :</p> <p>Conférences consensus : Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF: Prise en charge des aspergilloses invasives de l'adulte (2004) Elsevier 5-13 (1)</p> <p>Pertinence scientifique : (4,5)</p>
--

- Traitement des infections invasives graves à candida (y compris C. krusei) résistant au fluconazole :

<p>AMM <input checked="" type="checkbox"/> Oui AMM française (19/03/2002) <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Avis de la transparence</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> SMR : Important</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ASMR : niveau I (04/09/2002)</p> <p>Rapports d'agences d'évaluation :</p> <p>Conférences consensus : Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF: Prise en charge des aspergilloses invasives de l'adulte (2004) Elsevier 5-13 (1)</p> <p>Pertinence scientifique : (8)</p>
--

- Traitement des infections fongiques graves à scedosporium spp ou fusarium spp.

<p>AMM <input checked="" type="checkbox"/> Oui AMM française (19/03/2002) <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Avis de la transparence</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> SMR : Important</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ASMR : niveau I (04/09/2002)</p> <p>Rapports d'agences d'évaluation :</p> <p>Conférences consensus :</p> <p>Pertinence scientifique : (3, 6, 9)</p>
--

- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.

	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
--	---	--

<p>AMM <input checked="" type="checkbox"/> Oui AMM française (31/01/2006) <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Avis de la transparence</p> <p>■ SMR :</p> <p>■ ASMR :</p> <p>Rapports d'agences d'évaluation :</p> <p>Conférences consensus :</p> <p>Pertinence scientifique : (7)</p>
--

<p>RECOMMANDATIONS DE BON USAGE</p> <p>GROUPE II: Indications scientifiquement validées ou sur justification spécifique</p>

<p>RECOMMANDATIONS DE BON USAGE</p> <p>GROUPE III : Indications non validées ou autres</p>
--

- Traitement des candidoses oesophagiennes par voriconazole

<p>AMM <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non</p> <p>Avis de la transparence sans objet</p> <p>Pertinence scientifique : (2)</p>

**FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT
FACTURABLE EN SUS DE LA T2A**

**Commission du
médicament et
des dispositifs
médicaux stériles**

POSOLOGIES MOYENNES

✓ **Groupe I : Indications reconnues (AMM et / ou validées scientifiquement)**

Adulte : Le traitement doit être débuté avec la dose d'attaque spécifiée, différente pour la forme intraveineuse et pour 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 %), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.

	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	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

Adaptation de la dose :

• Comprimés :

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 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) ;

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) ;

La durée du traitement par voriconazole dépend des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient.

• 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

La durée du traitement par voriconazole dépend des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient. La durée de traitement avec la forme intraveineuse ne doit pas dépasser 6 mois

- **Personne âgée :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

- **Insuffisant rénal :**

• Comprimés :

La pharmacocinétique du voriconazole administré par 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.

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.

• Solution pour perfusion :

Chez les patients présentant une dysfonction rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/mn), il se produit une accumulation du véhicule intraveineux, le 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

**FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT
FACTURABLE EN SUS DE LA T2A**

**Commission du
médicament et
des dispositifs
médicaux stériles**

de ces patients et, en cas d'augmentation, il convient d'envisager le relais par la forme orale.

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, le SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min.

- Insuffisant hépatique :

Aucune adaptation posologique 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 usuelles et de diminuer de moitié la dose d'entretien.

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 graves doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament.

- Enfant :

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 2 ans. Par conséquent, le voriconazole n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de deux ans.

Les données actuellement disponibles pour définir la posologie optimale sont limitées. La posologie du traitement d'entretien recommandée chez les enfants (de 2 ans à moins de 12 ans) est la suivante :

	Voie intraveineuse	Voie orale
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	Aucune dose de charge orale ou intraveineuse n'est recommandée.	
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	7 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour

- Adolescent (12 à 16 ans) : Utiliser les mêmes posologies que chez l'adulte.

✓ **Groupe II : Indications sur justification spécifique**

✓ **Groupe III : Indications non validées ou autres**

PERSONNES AUTORISEES

✓ **A prescrire (médecins habilités, avis staff ou experts)**
Médecin Thésé avec accord du référent de site

✓ **A dispenser**
Pharmacie Hospitalière

✓ **A administrer**
Infirmière diplômée d'état

ELEMENTS QUANTITATIFS

	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
--	---	--

- ✓ **Nombre de patients estimés / an**
- ✓ **Consommation estimée (volume, valeur)**

ANNEXES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Annexe N° 1 : Modalités et modèle de prescription</u> ✓ <u>Annexe N° 2 : Modalités de dispensation</u> ✓ <u>Annexe N° 3 : Modalités de préparation et d'administration</u> ✓ <u>Annexe N° 4 : Conditions particulières de conservation</u> ✓ <u>Annexe N° 5 : Tableau de suivi des patients</u> ✓ <u>Annexe N° 6 : Fiche d'information patient</u> ✓ <u>Annexe N° 7 : Références bibliographiques</u>

	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
--	---	--

ANNEXE N° 1
Modalités et modèle de prescription

ORDONNANCE de Voriconazole (VFEND®)

<p style="text-align: center;">Prescripteur</p> Nom : Hôpital : Service : UF : Téléphone :	COLLER ETIQUETTE PATIENT	<p>Poids (en kg) :</p> <p>Créatininémie (en µmol/ l) :</p>
---	-------------------------------------	---

Indications reconnues AMM et validées AP-HM

- Traitement des aspergilloses invasives.
- Traitement des infections invasives graves à candida (y compris *C krusei*) résistant au fluconazole chez des patients ayant une clairance de la créatinine < 40 ml/min, calculé selon la formule de Gault et Cockroft
- Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp ou *Fusarium* spp, chez des patients ayant une clairance de la créatinine < 40 ml/min, calculé selon la formule de Gault et Cockroft

Formule de Gault et Cockroft : ClCr (ml/min) = [(140 – âge (années)) / (Créatininémie (µmol/l))] x Poids (kg) x 1,23 (homme) ou 1,04 (femme)

Autre motif de prescription

Préciser :

Prescription

Traitement :

per os
 IV

.....mg de VFEND® à J1

.....mg de VFEND® à partir de J..... pendant jours (maximum 5 jours sauf aspergillose)

Accord du Réfèrent le / /

Date :/..../.... Signature :

Cadre réservé à la Pharmacie

Médicament dispensé : VFEND® mg *per os* ou IV (rayer forme inutile)

Quantité :

Numéro d'ordonnancier :

Date : /..../.... Signature autorisée:

	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
--	---	--

ANNEXE N° 2 Modalités de dispensation

ANNEXE N° 3 Modalités de préparation et d'administration
<p>Comprimés : les comprimés pelliculés de Vfend doivent être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas.</p> <p>- Solution pour perfusion : Vfend doit être reconstitué et dilué 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.</p> <p>Poudre pour suspension buvable : conserver entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur) avant reconstitution. Suspension reconstituée : ne pas conserver au-dessus de 30°C, ne pas réfrigérer ni congeler. Conserver le flacon soigneusement fermé. Toute suspension restante doit être éliminée 14 jours après reconstitution.</p>

ANNEXE N° 4 Conditions particulières de conservation

ANNEXE N° 5 Tableau de suivi des patients (si nécessaire)																		
TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Date</th> <th style="width: 15%;">Patient</th> <th style="width: 15%;">Prescripteur</th> <th style="width: 15%;">Indication</th> <th style="width: 15%;">Posologie</th> <th style="width: 15%;">Durée du traitement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Date	Patient	Prescripteur	Indication	Posologie	Durée du traitement												
Date	Patient	Prescripteur	Indication	Posologie	Durée du traitement													

	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
--	---	--

	FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
--	---	--

ANNEXE N° 6 Références bibliographiques
<ol style="list-style-type: none"> 1. 2004. Prise en charge des aspergilloses et candidoses invasives de l'adulte. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF:5-13. 2. Ally, R., D. Schurmann, W. Kreisel, G. Carosi, K. Aguirrebengoa, B. Dupont, M. Hodges, P. Troke, and A. J. Romero. 2001. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. <i>Clin Infect Dis</i> 33:1447-54. 3. Bosma, F., A. Voss, H. W. van Hamersvelt, R. G. de Sevaux, J. Biert, B. J. Kullberg, W. G. Melchers, and P. E. Verweij. 2003. Two cases of subcutaneous <i>Scedosporium apiospermum</i> infection treated with voriconazole. <i>Clin Microbiol Infect</i> 9:750-3. 4. Guillot M., E. H. C., Amiour M., Delaisi B., Reinert P. 2003. [Aspergillosis in cystic fibrosis patients]. <i>Arch Pediatr</i> 10 suppl 5:588-591. 5. Herbrecht, R., D. W. Denning, T. F. Patterson, J. E. Bennett, R. E. Greene, J. W. Oestmann, W. V. Kern, K. A. Marr, P. Ribaud, O. Lortholary, R. Sylvester, R. H. Rubin, J. R. Wingard, P. Stark, C. Durand, D. Caillot, E. Thiel, P. H. Chandrasekar, M. R. Hodges, H. T. Schlamm, P. F. Troke, and B. de Pauw. 2002. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. <i>N Engl J Med</i> 347:408-15. 6. Husain, S., P. Munoz, G. Forrest, B. D. Alexander, J. Somani, K. Brennan, M. M. Wagener, and N. Singh. 2005. Infections due to <i>Scedosporium apiospermum</i> and <i>Scedosporium prolificans</i> in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. <i>Clin Infect Dis</i> 40:89-99. 7. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, Cleary JD, Rubinstein E, Church LW, Brown JM, Schlamm HT, Oborska IT, Hilton F, Hodges MR. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. <i>Lancet</i>. 2005 Oct 22-28;366(9495):1435-42. 8. Ostrosky-Zeichner, L., A. M. Oude Lashof, B. J. Kullberg, and J. H. Rex. 2003. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 22:651-5. 9. Walsh, T. J., I. Lutsar, T. Driscoll, B. Dupont, M. Roden, P. Ghahramani, M. Hodges, A. H. Groll, and J. R. Perfect. 2002. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 21:240-8.