

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :
VORICONAZOLE IV

Nom commercial :
VFEND® et génériques IV

OMEDIT IDF 2021

Version : 33

Création : 2005
Révision : Avril 2021

Classe pharmaco thérapeutique : Antifongiques systémiques ; dérivés triazolés.
Code ATC : J02A C03



Lettres de l'ANSM aux professionnels de santé :

- **Bulletin des vigilances de l'ANSM (juillet 2017) : « Voriconazole et mesures de protection du risque concernant en particulier les carcinomes épidermoïdes cutanés ».**
- **Risque de photosensibilisation et rares cas de carcinome épidermoïde** lors de traitement de longue durée → *Surveillance renforcée (07/02/2011)*
- **Risque d'événements indésirables hépatiques.** (12/10/2010)

MAJ 04/2021 - EXTRAITS EMA/EPAR Vfend® rév 48 du 20/04/2021



Pour plus d'informations concernant les génériques de ce médicament, se référer au document veille JP.

MODALITES DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Médicament soumis à prescription hospitalière (forme IV)
- Médicament inscrit sur la liste de rétrocession (forme IV)
- VFEND®/Voriconazole générique font l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) en lien notamment avec les risques de phototoxicité, de CEC et d'hépatotoxicité :
 - Brochure de questions/réponses destinée aux professionnels de santé
 - Document d'aide au suivi des patients traités par voriconazole (check-list)
 - Carte patient

POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Voriconazole IV doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

Modalités d'administration :

- En perfusion intraveineuse (après reconstitution et dilution). Ne pas injecter en bolus.
- Débit maximal de 3 mg/kg/heure pendant 1 à 3 heures.

Tableau I : Posologie recommandée

Population concernée	Dose de charge (pdt les premières 24h)	Dose d'entretien (après les premières 24h)	Remarques relatives au traitement	Remarques relatives à la prophylaxie
Adultes Adolescents (12 à 14 ans et ≥ 50 kg ; 15 à 17 ans quel que soit le poids)	6 mg/kg/12h	4 mg/kg, 2 fois/j	<ul style="list-style-type: none">•Durée du traitement : la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique.•Une exposition au long cours (>6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque•Relai PO : Compte tenu de la	<ul style="list-style-type: none">• Instauration : le jour de la greffe• Durée de traitement : jusqu'à 100 jours après la greffe. La prophylaxie doit être aussi courte que possible, sa durée dépendant du risque de développement d'une infection fongique invasive (IFI), défini par une neutropénie ou une immunosuppression. Elle ne peut être poursuivie jusqu'à 180 jours

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

			<p>biodisponibilité orale élevée (96 % ; voir rubrique 5.2), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si dose d'entretien de 4mg/kg 2 fois/j n'est pas tolérée → réduire la dose à 3 mg/kg, 2 fois/jour. 	<p>après la greffe qu' en cas d'immunosuppression persistante ou de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). L' utilisation du voriconazole en prophylaxie pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfico-risque (données limitées au-delà de 6 mois).</p>
<p>Enfants (2 à < 12 ans)</p> <p>Jeunes adolescents (12 à 14 ans < 50 kg)</p>	<p>9 mg/kg/12h</p>	<p>8 mg/kg, 2 fois/j</p>	<p>Il est recommandé d'initier le traitement par voie IV. La voie orale doit être envisagée uniquement après une amélioration clinique significative.</p> <p>Si réponse insuffisante : augmentation par paliers de 1 mg/kg</p> <p>Si intolérance : réduction par paliers de 1 mg/kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptation posologique : non recommandée en cas d'efficacité insuffisante ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d' événements indésirables liés au traitement (hépatotoxicité, réactions cutanées sévères incluant une phototoxicité et un CEC, troubles visuels prolongés ou sévères et périostite), envisager l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques.

Tableau II : Adaptation posologique

	Posologie	Commentaire
Co-administration (cf partie interactions médicamenteuses)	Voriconazole + phénytoïne	Voie IV : augmenter la dose d'entretien du voriconazole à 5 mg/kg deux fois/jour.
	Voriconazole + rifabutine	
	Voriconazole + efavirenz	Augmenter la dose d'entretien du voriconazole à 400 mg toutes les 12 heures et diminuer celle d' éfavirenz de 50 % (soit à 300 mg une fois/jour). Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie
Insuffisance hépatique (IH)	Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • IH sévère : voriconazole a été associé à des élévations des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques (ictère) et doit être utilisé chez les patients atteints d'une IH sévère seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. • IH grave : surveillance étroite en raison de la toxicité du médicament
	Cirrhose hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • légère à modérée (Child-Pugh A et B) : Utiliser les doses de charge standards mais de diviser par deux la dose d'entretien • sévère (Child-Pugh C) : Absence de données

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :
VORICONAZOLE IV

Nom commercial :
VFEND® et génériques IV

OMEDIT IDF 2021

Version : 33

Création : 2005
Révision : **Avril 2021**

Insuffisance rénale	Modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min)	<p>Risque accumulation du véhicule intraveineux, la SBECD ou l'hydroxypropylbétadex → Privilégier la voie orale sauf si l'évaluation du rapport risque/bénéfice justifie l'administration de la forme intraveineuse pour le patient.</p> <p>Surveillance étroite des taux sériques de créatinine de ces patients et, en cas d'augmentation, il convient d'envisager le relais par forme oral. L'administration chez des patients qui ne sont pas sous hémodialyse n'est pas recommandée.</p> <p>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 (à noter : le véhicule IV, SBECD ou hydroxypropylbétadex, est hémodialysé à une clairance de 37,5 ± 24 ml/min.(donnée RCP)/55 ml/min(donnée EPAR).</p>
Patients âgés (> 65 ans)	Aucune adaptation posologique nécessaire	

MISES EN GARDES SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir
Système cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> Administrer avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement proarythmogènes : (allongement du QTc congénital ou acquis ; cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque ; bradycardie sinusale ; présence d'arythmie symptomatique ; médicament concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc). Surveiller et corriger toutes perturbations électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), avant le début et au cours du traitement par voriconazole
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.
Toxicité hépatique	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance étroite de la fonction hépatique (en particulier de l'ASAT et l'ALAT au début du traitement et au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement (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). Si élévation significative, interrompre le traitement, à moins que l'évaluation médicale du rapport bénéfice-risque du traitement ne justifie sa poursuite.
Toxicité rénale	Surveillance de la fonction rénale : évaluation en particulier de la créatinine sérique
Toxicité pancréatique	Surveillance étroite des patients, particulièrement des enfants, présentant des facteurs de risque de pancréatite aiguë (chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)) : dosages amylase ou lipase sérique à envisager

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :
VORICONAZOLE IV

Nom commercial :
VFEND® et génériques IV

OMEDIT IDF 2021

Version : 33

Création : 2005
Révision : Avril 2021

<p>Troubles cutanés</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PHOTOTOXICITE (incluant réactions telles que éphélides, lentigo, kératose actinique et des cas de pseudo-porphyrrie) → ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé. • Chez les enfants (fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée) : <ul style="list-style-type: none"> ○ mesure strictes de photoprotection ○ si lésions de photovieillessement (lentigos ou éphélides) : éviter de s'exposer au soleil + surveillance dermatologique, voire même après arrêt du traitement • CARCINOMES EPIDERMOÏDES CUTANES : <i>Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez des patients, certains d'entre eux avaient rapporté des réactions phototoxiques auparavant.</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ En cas de survenue de réactions phototoxiques : <ul style="list-style-type: none"> → avis pluridisciplinaire doit être demandé. → + arrêt de voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques à envisager → + patient à adresser à un dermatologue. ○ Un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon systématique et régulière, si le traitement par voriconazole est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, afin de permettre le dépistage et la prise en charge précoces de lésions précancéreuses. ○ Si lésions cutanées précancéreuses ou d'un carcinome épidermoïde de la peau VFEND® doit être arrêté • REACTIONS INDESIRABLES CUTANÉES SEVERES : <i>Des réactions cutanées sévères, telles que syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), pouvant menacer le pronostic vital ou d'issue fatale, ont été rapportés suite à l'utilisation du voriconazole.</i> En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et voriconazole doit être interrompu si les lésions progressent.
<p>Evènements cortico-surrénaux</p>	<p>Pendant le traitement et lors de l'arrêt du voriconazole → Surveillance de la fonction corticosurrénalienne recommandée chez les patients traités au long cours par voriconazole et corticostéroïdes (y compris les CS par voie inhalée et intra-nasale)</p> <p><i>Des cas d'insuffisance cortico-surrénalienne chez des patients recevant d'autres azoles (ex : kétoconazole) et ainsi que des cas réversibles d'insuffisance cortico-surrénalienne chez des patients recevant voriconazole ont été rapportés.</i></p>
<p>Excipient à effet notoire</p>	<p>VFEND® : 221 mg de sodium/flacon ; Voriconazole Arrow/Ohre Pharma : 88,74 mg de sodium/flacon ; Voriconazole Sandoz : 228,16 mg de sodium/flacon</p> <p>→ A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.</p> <p>VFEND® : 3200 mg de cyclodextrine/flacon ; accumulation possible en cas d'IR modérée à sévère</p>
<p>Traitement à long terme</p>	<p>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. Les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition au voriconazole.</p> <p><i>Des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ont été rapportés lié à un traitement par voriconazole à long terme.</i></p> <p><i>Des cas de périostite non infectieuse avec élévation des taux de fluorure et de phosphatases alcalines ont été rapportés chez des patients transplantés.</i></p> <p>Si un patient développe une douleur osseuse et présente des clichés radiologiques compatibles avec une périostite, l'arrêt de voriconazole doit être envisagé après avis pluridisciplinaire.</p>

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :
VORICONAZOLE IV

Nom commercial :
VFEND® et génériques IV

OMEDIT IDF 2021

Version : 33

Création : 2005
Révision : Avril 2021

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Médicament	Interaction	Recommandations	
		EPAR/RCP	<u>Thésaurus ANSM</u> <u>10/2020</u>
+ Alcaloïdes de la pervenche (p.ex., vincristine et vinblastine) <i>[substrats du CYP3A4]</i>	Risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique (notamment neurotoxicité) par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur	Précaution d'emploi Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.	
+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine) <i>[substrats du CYP3A4]</i>	Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.	Contre-indication	
+ Amiodarone	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, par possible diminution du métabolisme de l'amiodarone.		Précaution d'emploi Surveillance clinique et ECG, et adaptation éventuelle de la posologie de l'amiodarone.
+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques <i>[puissants inducteurs du cytochrome P450]</i> + Phénytoïne <i>[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]</i>	- Carbamazépine, phénobarbital, primidone : Risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. - Phénytoïne, fosphénytoïne : Diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne, d'une part, et augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne par diminution de son métabolisme hépatique par le voriconazole, d'autre part.	- Carbamazépine, phénobarbital, primidone : Contre-indication - Phénytoïne, fosphénytoïne : Association déconseillée Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle des posologies (augmentation de la dose d'entretien du voriconazole IV à 5 mg/kg 2fois/j) pendant l'association et après l'arrêt du voriconazole.	
+ Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) <i>[substrats du CYP2C9]</i> Ibuprofène Diclofénac	Augmentation des concentrations plasmatiques des AINS	Précaution d'emploi Surveillance des effets indésirables et de la toxicité liés aux AINS et adaptation éventuelle de la posologie)	
+ Antivitamines K Warfarine <i>[substrat du CYP2C9]</i> Autres coumarines orales (par ex phenprocoumone, acénocoumarol) <i>[substrats CYP2C9 et CYP3A4]</i>	Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.	Précaution d'emploi Une surveillance étroite du TP ou d'autres tests appropriés de l'anticoagulation est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence	Précaution d'emploi Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK pendant le traitement par voriconazole et 8 jours après son arrêt.
+ Astemizole, cisapride, ivabradine, pimozide,	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, allongement de l'intervalle QTC et d'épisodes de	Contre-indication	

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

Dénomination Commune Internationale :
VORICONAZOLE IV

Nom commercial :
VFEND® et génériques IV

OMEDIT IDF 2021

Version : 33

Création : 2005
Révision : **Avril 2021**

<p><i>quinidine et terfenadine</i> [substrats CYP3A4]</p>	<p>torsades de pointes</p>	
<p>+ Benzodiazépines (par exemple, midazolam, triazolam, alprazolam) [substrats du CYP3A4]</p>	<p>Risque augmentation des concentrations plasmatiques des benzodiazépines par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation.</p>	<p style="text-align: center;">Précaution d'emploi</p> <p>Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.</p>
<p>+ Contraceptifs oraux [substrats du CYP3A4; inhibiteur du CYP2C19] Noréthisterone/éthinyne stradiol</p>	<p>Augmentation des concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux.</p>	<p style="text-align: center;">Précaution d'emploi (surveillance des effets indésirables)</p>
<p>+ Efavirenz à des doses ≥ à 400 mg une fois par jour + doses standards de voriconazole [inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]</p>	<p>Risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'efavirenz.</p> <p>Le voriconazole est également responsable d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'efavirenz</p>	<p style="text-align: center;">Contre-indication</p> <p>Le voriconazole peut être administré avec l'efavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'efavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour.</p> <p>Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'efavirenz doit être rétablie</p>
<p>+ Fluconazole [inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4]</p>	<p>Augmentation significative des concentrations plasmatiques du voriconazole.</p>	<p style="text-align: center;">Précaution d'emploi</p> <p>Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole</p>
<p>+ Immunosuppresseurs [substrats du CYP3A4] Sirolimus Ciclosporine Tacrolimus</p> <p>+ Évérolimus [substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P]</p>	<p>Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique par le voriconazole.</p>	<p>+ sirolimus : contre-indication</p> <p>+ évérolimus : Association-déconseillée</p> <p>+ ciclosporine/le tacrolimus : Précaution d'emploi Si initiation du voriconazole chez un patient déjà traité par ciclosporine ou tacrolimus → surveillance étroite des concentrations plasmatiques et adaptation posologique de l'IS : - ciclosporine → diviser par 2 la dose de ciclosporine - tacrolimus → diviser par 3 la dose de tacrolimus</p> <p>A l'arrêt du voriconazole,</p>

A prendre en compte

Midazolam ASDEC - PE
- avec le midazolam per os :
Association déconseillée
- avec le midazolam IV et sublingual : **précaution d'emploi.**
Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam en cas de traitement par l'inhibiteur.

Association déconseillée

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et adaptation de la posologie du voriconazole et de l'efavirenz pendant l'association.

ASDEC – PE (Thesaurus ANSM)

- avec l'évérolimus, le sirolimus, et le temsirolimus. : **Association déconseillée**

- avec la ciclosporine et le tacrolimus : **Précaution d'emploi**
(dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :
VORICONAZOLE IV

Nom commercial :
VFEND® et génériques IV

OMEDIT IDF 2021

Version : 33

Création : 2005
Révision : Avril 2021

		surveillance étroite des concentrations plasmatiques et augmentation de la dose d'IS, si nécessaire.	
+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) [substrats et inhibiteurs du CYP3A4]	Baisse très importante des concentrations de l'antifongique par augmentation de son métabolisme par le ritonavir, avec risque d'échec du traitement	Précaution d'emploi Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.	Association déconseillée
+ Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (delavirdine, névirapine) [substrats CYP3A4 ; inducteurs ou inhibiteurs du CYP450]	Risque de baisse de l'efficacité du voriconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par la névirapine.	Précaution d'emploi Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.	Association déconseillée Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et adaptation éventuelle de la posologie du voriconazole pendant l'association.
+ Ivacaftor [substrat CYP3A4]	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivacaftor (augmentation des EI)	Précaution d'emploi Envisager une réduction de dose d'ivacaftor	
+ Létermovir [inducteurs du CYP2C9 et du CYP2C19]	Voriconazole C _{max} ↓39 % ASC ₀₋₁₂ ↓44 % Voriconazole C ₁₂ ↓51 %	Précaution d'emploi Surveiller perte d'efficacité du voriconazole	Association déconseillée surveillance clinique étroite, notamment les deux premières semaines après l'instauration ou l'arrêt du traitement par létermovir.
+ Millepertuis [inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P]	Réduction importante des concentrations de voriconazole, avec risque de perte de son effet thérapeutique.	Contre-indication	
+ Naloxéol [substrat CYP3A4]	Augmentation des concentrations plasmatiques de naloxéol	Association déconseillée	
+ Oméprazole [inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]	Augmentation des concentrations plasmatiques d'oméprazole	Précaution d'emploi (si 40mg/j ou plus d'oméprazole, recommandé de diviser par 2 la dose d'oméprazole).	
+ Opiacés d'action longue [substrats du CYP3A4] Oxycodone	Majoration des effets indésirables, notamment respiratoires, de l'oxycodone par diminution de son métabolisme par l'inhibiteur.	Précaution d'emploi	
+ Opiacés d'action rapide [substrats du CYP3A4] Alfentanil Fentanyl	Risque d'augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par légère diminution de son métabolisme hépatique.	Précaution d'emploi Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'analgésique opiacé (réduction de la posologie) en cas de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.	
+ Rifabutine [inducteur puissant du	Diminution des concentrations plasmatiques du voriconazole avec	Association déconseillée	Association déconseillée

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :
VORICONAZOLE IV

Nom commercial :
VFEND® et génériques IV

OMEDIT IDF 2021

Version : 33

Création : 2005
Révision : **Avril 2021**

<i>CYP450]</i>	risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifabutine d'une part, et risque d'augmentation des effets indésirables (uvéites) de la rifabutine d'autre part.	Si association nécessaire, adaptation posologique recommandée (augmentation de la dose d'entretien du Voriconazole IV à 5 mg/kg 2 fois/j) et surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (p.ex. uvéite)	Si l'association est jugée nécessaire, surveillance clinique et adaptation de la posologie du voriconazole (en général doublée) pendant le traitement par la rifabutine.
+ Rifampicine <i>[puissant inducteur du CYP450]</i>	Diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.	Contre-indication	
+ Ritonavir (inhibiteur de la protéase) <i>[puissant inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4]</i>	Diminution significative des concentrations plasmatiques du voriconazole.	Contre-indiquée si ritonavir à dose élevée (400 mg et plus 2 fois par jour) Association déconseillée si ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour)	
+ Statines (p.ex. lovastatine) <i>[substrats du CYP3A4]</i>	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et qui pourraient entraîner une rhabdomyolyse.	Précaution d'emploi Une réduction de la posologie des statines doit être envisagée	
+ Sulfonylurées (ex glipizide) <i>[substrats du CYP2C9]</i>	Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques des sulfonylurées à l'origine d'hypoglycémies potentiellement sévères.	Précaution d'emploi Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide (réduction de la posologie) pendant et après le traitement par voriconazole.	
+ Tolvaptan <i>[substrats du CYP3A]</i>	Risque d'augmentation significative des concentrations plasmatiques de tolvaptan	Précaution d'emploi Envisager une réduction de dose de tolvaptan	
+ Vénétoclax <i>[substrats CYP3A]</i>	Risque d'augmentation significative des concentrations plasmatiques de vénétoclax (par diminution de son métabolisme hépatique) .et majoration du risque de syndrome de lyse tumorale.	Contre-indication : en début de traitement et pendant la phase de titration de dose du vénétoclax Précaution d'emploi : réduction de la dose de vénétoclax (<i>Thésaurus ANSM : réduction de posologie de 75% en phase de stabilisation</i>) + surveillance étroite des signes de toxicité	
+ Venlafaxine	Augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.		A prendre en compte

FERTILITE – GROSSESSE et ALLAITEMENT

Données disponibles sur le site du CRAT (à la date du 24/11/2020) : « Si une de vos patientes est exposée au voriconazole en cours de grossesse, nous vous invitons à prendre contact avec le CRAT ».

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Femme en âge de procréer	Contraception efficace obligatoire pendant le traitement.	
Grossesse	Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.	Chez l'animal : mise en évidence d'une toxicité sur la reproduction Chez l'Homme : absence de

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :
VORICONAZOLE IV

Nom commercial :
VFEND® et génériques IV

OMEDIT IDF 2021

Version : 33

Création : 2005
Révision : **Avril 2021**

		données
Allaitement	Interrompre l'allaitement dès le début du traitement.	Chez l'Homme et chez l'animal : absence de données
Fertilité	Chez l'animal : aucune altération de la fertilité chez les rats mâles et femelles Chez l'Homme : absence de données	