

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

ברצוננו להודיעך על עדכונים בעלונים לרופא ולצרכן של התכשירים:

**Vfend 40mg/ml powder for oral suspension Vfend 200mg powder for solution for infusion,
Vfend 50mg Film Coated Tablets, Vfend 200mg Film Coated Tablets****חוזק:**

Voriconazole 200mg powder for solution for infusion
Voriconazole 50 mg film coated tablets
Voriconazole 200 mg film coated tablets
Voriconazole 40mg/ml powder for oral suspension

התוויה:

Treatment of invasive aspergillosis, fluconazole-resistant serious invasive *Candida* infections (including *C. krusei*), serious fungal infections caused by *scedosporium* spp. And *fusarium* spp.

Vfend should be administered primarily to immunocompromised patients with progressive, possibly life-threatening infections.

Treatment of candidemia in non neutropenic patients.

Prophylaxis of invasive fungal infections in high risk allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לרופא:**Contraindications...**

Coadministration with rifabutin, rifampicin, carbamazepine, phenobarbital and St John's Wort is contraindicated since these medicinal products are likely to decrease plasma voriconazole concentrations significantly.

~~Coadministration with St. John's Wort.~~

...

Coadministration of voriconazole with naloxegol, a CYP3A4 substrate, since increased plasma concentrations of naloxegol can precipitate opioid withdrawal symptoms.

Coadministration of voriconazole with tolvaptan since strong CYP3A4 inhibitors such as voriconazole significantly increase plasma concentrations of tolvaptan.

Coadministration of voriconazole with lurasidone since significant increases in lurasidone exposure have the potential for serious adverse reactions.

Special warnings and precautions for use**Adrenal events**

~~Adrenal insufficiency has been reported in patients receiving other azoles (e.g., ketoconazole).~~

Reversible cases of adrenal insufficiency have been reported in patients receiving azoles including voriconazole. Adrenal insufficiency has been reported in patients receiving azoles with or without concomitant corticosteroids. In patients receiving azoles without corticosteroids, adrenal insufficiency is related to direct inhibition of steroidogenesis by azoles. In patients taking corticosteroids, voriconazole associated CYP3A4 inhibition of their metabolism may lead to corticosteroid excess and adrenal suppression (see section 4.5). Cushing's syndrome with and without subsequent adrenal insufficiency has also been reported in patients receiving voriconazole concomitantly with corticosteroids.

Patients on long-term treatment with voriconazole and corticosteroids (including inhaled corticosteroids e.g., budesonide and intranasal corticosteroids) should be carefully monitored for adrenal cortex dysfunction both during treatment and when voriconazole is discontinued. Patients should be instructed to seek immediate medical care if they develop signs and symptoms of Cushing's syndrome or adrenal insufficiency.

...

Glasdegib (CYP3A4 substrate)

Coadministration of voriconazole is expected to increase glasdegib plasma concentrations and increase the risk of QTc prolongation (see section 4.5). If concomitant use cannot be avoided, frequent ECG monitoring is recommended.

Tyrosine kinase inhibitors (CYP3A4 substrate)

Coadministration of voriconazole with tyrosine kinase inhibitors metabolised by CYP3A4 is expected to increase tyrosine kinase inhibitor plasma concentrations and the risk of adverse reactions. If concomitant use

cannot be avoided, dose reduction of the tyrosine kinase inhibitor and close clinical monitoring is recommended

Naloxegol (CYP3A4 substrate)

Coadministration of voriconazole and naloxegol is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase naloxegol concentrations. Currently there are insufficient data to allow dosing recommendations of naloxegol in this situation

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal product [Mechanism of interaction]	Interaction Geometric mean changes (%)	Recommendations concerning coadministration
Lurasidone [CYP3A4 substrate]	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of lurasidone.	Contraindicated
Naloxegol [CYP3A4 substrate]	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of naloxegol.	Contraindicated
Tolvaptan [CYP3A substrate]	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of tolvaptan.	Contraindicated
Naloxegol [CYP3A4 substrate]	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of naloxegol.	Co-administration of voriconazole and naloxegol is not recommended, as there is insufficient data to allow dosing recommendations of naloxegol in this situation.
Glasdegib [CYP3A4 substrate]	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of glasdegib and increase risk of QTc prolongation.	If concomitant use cannot be avoided, frequent ECG monitoring is recommended.
Tyrosine kinase inhibitors (e.g., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [CYP3A4 substrates]	Although not studied, voriconazole may increase plasma concentrations of tyrosine kinase inhibitors metabolized by CYP3A4.	If concomitant use cannot be avoided, dose reduction of the tyrosine kinase inhibitor is recommended.
Benzodiazepines (e.g., midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A4 substrates] Midazolam (0.05 mg/kg IV single dose) Midazolam (7.5 mg oral single dose) Other benzodiazepines (e.g., triazolam, alprazolam)	<u>In an independent published study,</u> Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3.7-fold <u>In an independent published study,</u> Midazolam C _{max} ↑ 3.8-fold Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10.3-fold Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of other benzodiazepines that are metabolised by CYP3A4 and lead to a prolonged sedative effect.	Dose reduction of benzodiazepines should be considered.
Tolvaptan [CYP3A substrate]	Although not studied clinically, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of tolvaptan.	If concomitant administration of voriconazole with tolvaptan cannot be avoided, dose reduction of tolvaptan is recommended.

Medicinal product [Mechanism of interaction]	Interaction Geometric mean changes (%)	Recommendations concerning coadministration
Statins (e.g., lovastatin) [CYP3A4 substrates]	Although not studied clinically, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of statins that are metabolised by CYP3A4 and could lead to rhabdomyolysis.	If concomitant administration of voriconazole with statins metabolised by CYP3A4 cannot be avoided, dose reduction of the statin should be considered.
Tretinoin [CYP3A4 substrate]	Although not studied, voriconazole may increase tretinoin concentrations and increase risk of adverse reactions (pseudotumor cerebri, hypercalcaemia).	Dose adjustment of tretinoin is recommended during treatment with voriconazole and after its discontinuation.

להלן העדכונים העיקריים בעלון לצרכן:
לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אין ליטול תרופה זו עם טרפנדין (לארגיה), אסטמיזול (לארגיה), ציספריד (לבעיות בקיבה), פימוזיד (לבעיות נפשיות), כינידין (לבעיות בקצב הלב), איברדין (לטיפול באי ספיקת לב כרונית), ריפאבוטין (לטיפול בשחפת), ריפמפיצין (לטיפול בשחפת), קרבמזפין (לטיפול בפרוכוסים), פנוברביטל (לטיפול בפרוכוסים ובנדודי שינה חמורים), נגזרות של ארגוט (ארגוטמין, דיהידרוארגוטמין; לטיפול במיגרנות), סירולימוס (בחולים שעברו השתלה), אפאירנז במינון הניתן 400 מ"ג ויותר פעם ביום (לטיפול ב-HIV), ריטונאביר במינונים הניתנים פעמיים ביום, של 400 מ"ג ויותר בכל פעם (לטיפול ב-HIV), צמח ההיפיריקום (St. John's Wort), נאלוקסגול (לטיפול בעצירות הנגרמת בעיקר משימוש במשככי כאבים מסוג אופיואידים (למשל מורפין, אוקיסקודון, פנטניל, טרמדול, קודאין), טולבפטן (לטיפול בהיפונתרמיה (רמות נמוכות של נתרן בדם) או להאט את הירידה בתפקוד הכליות במטופלים עם מחלת כליות פוליציסטית), לורסידון (לטיפול בדיכאון), ונטוקליקס (לטיפול במטופלים עם לוקמיה לימפוציטית כרונית-CLL).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

- ...
- אם אתה מפתח תסמינים "תסמונת קושינג' בה הגוף מייצר עודף של ההורמון קורטיזול אשר עלול להוביל לתסמינים כגון: עליה במשקל, רקמה שומנית בין הכתפיים, פנים מעוגלות, התכהות העור בבטן, בירכיים, בשדיים ובזרועות, עור דק, נטייה לחבורות בקלות, סוכר גבוה בדם, שיעור יתר, הזעת יתר, אנא ספר לרופא.

תרופות אחרות וויפנד

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח:

תרופות שיש להימנע מלתת בשילוב עם ויפנד במידת האפשר ונדרשת התאמת מינון במידה וניתנות יחד:

- ...
- גלסדיג' (לטיפול בסרטן)- אם הנך נדרש להשתמש בשתי התרופות, הרופא שלך יינטר את קצב הלב לעיתים קרובות יותר. תרופות שבשילוב עם ויפנד ייתכן ותידרש התאמת מינון ומעקב לכך שהתרופות ו/ או ויפנד עדיין בעלות האפקט הרצוי:
- ...
- מעכבי טירוזין קינאז (כגון: אקסיטיניב, בוסוטיניב, קבוזנטיניב, סריטיניב, קובימטיניב, דברפניב, דזטיניב, נילוטיניב, סוניטיניב, איברוטיניב, ריבוזיקליב) (לטיפול בסרטן)
- טרטינואין (לטיפול בלוקמיה)
- טולבפטן (לטיפול בהיפונתרמיה (רמות נמוכות של נתרן בדם) או להאט את הירידה בתפקוד הכליות במטופלים עם מחלת כליות פוליציסטית)
- נאלוקסגול (לטיפול בעצירות הנגרמת בעיקר משימוש במשככי כאבים מסוג אופיאטים (למשל מורפין, אוקיסקודון, פנטניל, טרמדול, קודאין))

השינויים המודגשים ברקע צהוב מהווים החמרה. כמו כן, בוצעו שינויים נוספים הכוללים תוספת מידע, השמטת מידע ועדכוני נוסח שאינם מהווים החמרה. העלוניו לרופא ולצרכן נשלחו למשרד הבריאות לצורך פרסומם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/byDrug>

לחילופין, לקבלת עלון מלא מודפס ניתן לפנות לחברת פייזר פי אף אי פרמצבטיקה ישראל בע"מ רח' שנקר 9, ת.ד. 12133, הרצליה פיתוח, 46725.

בברכה,
גילי קבשה
רוקחת ממונה