

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksijin b'rita
Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola fiha 50 mg ta' voriconazole.

Eċċipjent bl-effett magħruf
Kull pillola fiha 63 mg ta' lactose (bħala monoidrat).

Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola fiha 200 mg ta' voriconazole.

Eċċipjent bl-effett magħruf
Kull pillola fiha 251 mg ta' lactose (bħala monoidrat).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola ta' kulur abjad għal offwajt, b' dijamentru ta' madwar 7.0 mm , miksija b'rita, b' "V50"
imnaqqax fuq naħa u n-naħal-oħra lixxa.

Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola ta' kulur abjad għal offwajt, b'tul ta' madwar 15.6 mm u b'wisa' ta' madwar 7.8 mm, miksija
b'rita, b'"V200" imnaqqax fuq naħa u n-naħa l-oħra lixxa.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Voriconazole Accord huwa aġent antifungali triazole bi spettu wiesa' li huwa indikat fl-adulti u fit-tfal
ta' sentejn jew aktar kif ġej:

Kura ta' aspergilloso invażiva.

Kura ta' candidemia fpazjenti mhux newtrogeniċi.

Kura ta' infezzjonijiet invażivi serji *Candida* reżistenti għal fluconazole (fosthom *C. krusei*).

Kura ta' infezzjonijiet fungali serji kkawżati minn *Scedosporium* spp. u *Fusarium* spp.

Voriconazole Accord għandu jingħata primarjament lil pazjenti b'infezzjonijiet progressivi li jistgħu
jkunu ta' periklu għall-hajja.

Profilassi ta' infezzjonijiet fungali invażivi f'riċevituri alloġeniċi f'riskju għoli ta' trapjant ta' ċelluli
imsejha stem fid-dem (HSCT).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandujingħata

Požoloġija

Disturbi elettroliti bħal ipokalimja, *hypomagnesaemia* u ipokalċimja għandhom jiġu mmonitorjati u korretti, jekk ikun meħtieġ, qabel ma tinbeda u waqt terapija b'voriconazole (ara sezzjoni 4.4).

Voriconazole jista' jkun ukoll disponibbli bħala trab għal soluzzjoni għal infużjoni, trab u solvent għal soluzzjoni għal infużjoni u trab għal sospensjoni orali, madankollu mhux taħt dan it-*tradenname* (isem kummerċjali).

Trattament

Adulti

It-terapija trid tinbeda bl-iskema speċifikata tad-doża inizjali aktar qawwija ta' voriconazole ġol-vini jew orali sabiex jinkisbu konċentrazzjonijiet tal-plasma fl-1 Jum li jkunu qrib ta' stat stabbli. Fuq il-bażi tal-bijodisponibilità orali għolja (96 %; ara sezzjoni 5.2), il-qalba bejn amministrazzjoni fil-vini u orali hija f'waqtha meta klinikament indikata.

Tagħrif dettaljat dwar ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ huwa pprovdut fit-tabella segwenti:

	Fil-vini	Orali	
		Pazjenti li jiżnu 40 kg u aktar*	Pazjenti li jiżnu anqas minn 40 kg*
Skema tad-doża inizjali aktar qawwija (l-ewwel 24 siegħa)	6 mg/kg kull 12-il siegħa	400 mg kull 12-il siegħa	200 mg kull 12-il siegħa
Doża ta' Manteniment (wara l-ewwel 24 siegħa)	4 mg/kg darbtejn kuljum	200 mg darbtejn kuljum	100 mg darbtejn kuljum

* Dan japplika wkoll għal pazjenti ta' 15-il sena jew aktar.

It-tul ta' żmien tat-trattament

It-tul ta' żmien tat-trattament għandu jkun qasir kemm jista' jkun skont ir-rispons kliniku u mikoloġiku tal-pazjent. Esponent fit-tul għal voriconazole li jkun aktar minn 180 jum (6 xhur) jeħtieġ evalwazzjoni b'attenzjoni tal-bilanċ benefiċċju-riskju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Aġġustament tad-doża (Adulti)

Jekk ir-rispons tal-pazjent għall-kura ma jkunx adegwat, id-doża ta' manteniment tista' tiżdied għal 300 mg darbtejn kuljum fil-każ ta' amministrazzjoni orali. Fil-każ ta' pazjenti li jiżnu anqas minn 40 kg id-doża orali tista' tiżdied għal 150 mg darbtejn kuljum.

Jekk il-pazjent ma jkunx jista' jittollera kura f'dawn id-doži oġhla, id-doża orali għandha tiġi mnaqqsa b'50 mg kull darba għad-doża ta' manteniment ta' 200 mg darbtejn kuljum (jew 100 mg darbtejn kuljum fil-każ ta' pazjenti li jiżnu anqas minn 40 kg).

F'każ ta' użu bħala profilassi, irreferi għall-informazzjoni t'hawn taħt.

Tfal (2 sa <12-il sena) u adoloxxenti żgħar li jiżnu inqas milli suppost (12 sa 14-il sena u <50 kg)
L-adoloxxenti żgħar għandhom jingħataw doża ta' voriconazole bħal dik li tingħata fit-tfal peress li dawn jimmetabolizzaw voriconazole b'mod li jixbaħ aktar il-metabolizzazzjoni fit-tfal milli dik fl-adulti.

L-iskema rrakkomandata tad-dożaġġ hija kif ġej:

	Fil-vini	Orali
Skema tad-doża inizjali aktar qawwija (l-ewwel 24 siegħa)	9 mg/kg kull 12-il siegħa	Mhux irrakkomandat
Doża ta' Manteniment (wara l-ewwel 24 siegħa)	8 mg/kg darbtejn kuljum	9 mg/kg darbtejn kuljum (doża massima ta' 350 mg darbtejn kuljum)

Nota: Fuq bażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni fi 112 pazjenti pedjatriċi immunokompromessi ta' bejn 2 u <12-il sena u 26 adoloxxenti immunokompromessi ta' bejn 12 u <17-il sena.

Huwa rrakkomandat li t-terapija tinbeda bl-iskema tad-doża fil-vini, u l-iskema tad-doża orali għandha tkun ikkunsidrata biss wara li jkun hemm titjib kliniku sinifikanti. Wiehed għandu jinnota li d-doża fil-vini ta' 8 mg/kg ser tagħti esponiment ta' voriconazole ta' bejn wiehed u ieħor darbtejn aktar mid-doża orali ta' 9 mg/kg.

Dawn ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-doża orali fit-tfal huma msejsa fuq studji li fihom voriconazole ingħata bhala t-trab għal suspensjoni orali. Il-bijoequivalenza bejn it-trab għal suspensjoni orali u l-pilloli ma gietx studjata fit-tfal. Meta tqis li l-hin biex jgħaddi mill-imsaren ikun preżumibbilment limitat f'pazjenti tfal, l-assorbiment tal-pilloli jista' jkun differenti f'pazjenti tfal meta mqabbel ma' pazjenti adulti. Għalhekk huwa rrakkomandat li tintuża l-formulazzjoni tas-suspensjoni orali fi tfal ta' 2 sa <12-il sena.

Fl-adoloxxenti l-oħra kollha (12 sa 14-il sena u ≥ 50 kg; 15 sa 17-il sena irrISPETTIVAMENT mill-piż tal-ġisem)

Id-doża ta' voriconazole għandha tkun bħal tal-adulti.

Agġustament tad-dożaġġ (Tfal [sentejn sa <12-il sena] u żgħażaġħ adoloxxenti b'piż tal-ġisem baxx [12 sa 14-il sena] u <50 kg])

Jekk ir-rispons tal-pazjent għat-trattament ma jkunx adegwat, id-doża tista' tiżdied bil-mod b'1 mg/kg kull darba (jew b'50 mg bil-mod kull darba jekk fil-bidu ntużat doża orali massima ta' 350 mg). Jekk il-pazjent ma jkunx jista' jittollera t-trattament, id-doża għandha titnaqqas bil-mod b'1 mg/kg kull darba (jew b'50 mg bil-mod kull darba jekk fil-bidu ntużat doża orali massima ta' 350 mg).

L-użu f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn sentejn sa <12-il sena b'insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliewi ma ġiex studjat (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

Profilassi fl-adulti u t-tfal

Il-profilassi għandha tinbeda fil-jum tat-trapjant u tista' tingħata għal sa 100 jum. Il-profilassi għandha tkun qasira kemm jista' jkun skont ir-riskju li titfaċċa infezzjoni fungali invażiva (IFI) kif definit minn newtopenija jew immunosoppressjoni. Tista' titkompla biss għal sa 180 jum wara t-trapjant f'każ tat-tkomplija tal-immunosoppressjoni jew tal-*graft versus host disease* (GvHD) (ara sezzjoni 5.1).

Dożaġġ

L-iskema ta' dożaġġ irrakkomandata għal profilassi hi l-istess bħal dik għat-trattament fil-gruppi ta' età rispettivi. Jekk joghġbok irreferi għat-tabelli tat-trattament hawn fuq.

Tul ta' żmien tal-profilassi

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta' voriconazole għal aktar minn 180 jum ma ġewx studjati b'mod adegwat fil-provi kliniċi.

L-użu ta' voriconazole fi profilassi għal aktar minn 180 jum (6 xhur) jeħtieġ evalwazzjoni b'attenzjoni tal-bilanċ ta' bejn il-benefiċċju u r-riskju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

L-istruzzjonijiet li għejjin japplikaw kemm għat-trattament kif ukoll għall-profilassi

Aġġustament fid-dożaġġ

Għal użu ta' profilassi, aġġustamenti fid-doża m'humiex irrakkomandati fil-każ ta' nuqqas ta' effikaċja jew avvenimenti avversi assoċjati mat-trattament. Fil-każ ta' avvenimenti avversi assoċjati mat-trattament, it-twaqqif ta' voriconazole u l-użu ta' medicini antifungali alternattivi għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4 u 4.8)

Aġġustamenti fid-dożaġġ f'każ ta' għoti ta' medicini differenti flimkien

Phenytoin jista' jingħata flimkien ma' voriconazole jekk id-doża ta' manteniment ta' voriconazole tiżdied minn 200 mg għal 400 mg b'mod orali, darbtejn kuljum; u fil-każ ta' pazjenti li jiżnu anqas minn 40 kg id-doża ta' manteniment tiżdied minn 100 mg għal 200 mg b'mod orali, darbtejn kuljum, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5.

Jekk possibbli, il-kombinazzjoni ta' voriconazole flimkien ma' rifabutin għandha tkun evitata. Madankollu, jekk din il-kombinazzjoni hija strettament meħtieġa, id-doża ta' manteniment ta' voriconazole tista' tiżdied minn 200 mg għal 350 mg b'mod orali, darbtejn kuljum; u fil-każ ta' pazjenti li jiżnu anqas minn 40 kg id-doża ta' manteniment tiżdied minn 100 mg għal 200 mg b'mod orali, darbtejn kuljum, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5.

Efavirenz jista' jiġi mogħti flimkien ma' voriconazole jekk id-doża ta' manteniment ta' voriconazole hija miżjuda għal 400 mg kull 12-il siegħa, u d-doża ta' efavirenz hija mnaqqsa bil-50 %, i.e. għal 300 mg darba kuljum. Meta t-trattament b'voriconazole huwa mwaqqaf, id-dożaġġ tal-bidu ta' efavirenz għandu jkun mibdul għal li kien (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' voriconazole mogħti b'mod orali mhix affettwata minn indeboliment tal-kliewi. Għalhekk, mhux meħtieġ aġġustament tad-dożaġġ orali fil-każ ta' pazjenti b'indeboliment hafifgħal sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Voriconazole jiġi hemodijalizzat bi tneħhija ta' 121 ml/min. Sessjoni ta' hemodijalizi ta' 4 sigħat ma tneħhix ammont suffiċjenti ta' voriconazole biex teħtieġ aġġustament tad-doża.

Indeboliment tal-fwied

Huwa rakkomandat li jintużaw l-iskemi standard tad-doża inizjali aktar qawwija iżda li d-doża ta' manteniment titnaqqas bin-nofs f'pazjenti b'cirrozi tal-fwied hafifa għal moderata (Child-Pugh A u B) li jkunu qegħdin jirċievu voriconazole (ara sezzjoni 5.2).

Voriconazole ma giex studjat f'pazjenti b'cirrozi tal-fwied kronika severa (Child-Pugh C).

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà ta' voriconazole f'pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], alkaline phosphatase [ALP], jew bilirubin totali >5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal).

Voriconazole ġie assoċjat ma' elevazzjonijiet f'testijiet tal-funzjoni tal-fwied u sinjali kliniċi ta' ħsara fil-fwied, b'has-suffejra, u għandu jintuża biss f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied jekk il-vantaġġ ikun akbar mir-riskju potenzjali. Il-pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied iridu jiġu mmonitorjati sewwa għat-tossicità mill-medicina (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' voriconazole fit-tfal taħt is-sentejn ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta f'sezzjoni 4.8 u 5.1 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Voriconazole Accord pilloli miksija b'rita għandhom jittiehdu mill-inqas siegħa qabel, jew siegħa wara, l-ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-amministrazzjoni flimkien mas-substrati ta' CYP3A4, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine jew ivabradine billi koncentrazzjonijiet akbar ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plasma jistgħu jwasslu għal titwil tal-QTc u okkorrenzi rari ta' torsades de pointes (ara sezzjoni 4.5).

L-amministrazzjoni flimkien ma' rifampicin, carbamazepine, phenobarbital u St John's Wort billi dawn il-prodotti mediċinali huma probabbli li jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plasma b'mod sinifikanti (ara sezzjoni 4.5).

L-amministrazzjoni ta' doži standard ta' voriconazole flimkien ma' efavirenz doża ta' 400 mg jew aktar darba kuljum huwa kontra-indikat, billi efavirenz inaqas b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plasma f'suġġetti b'saħħithom b'dawn id-doži. Voriconazole ukoll jżid b'mod sinifikanti il-koncentrazzjonijiet ta' efavirenz fil-plasma (ara sezzjoni 4.5, għal doži aktar baxxi ara sezzjoni 4.4).

L-amministrazzjoni flimkien ma' doża għolja ta' ritonavir (400 mg u aktar darbtejn kuljum) billi ritonavir inaqas b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plasma f'suġġetti b'saħħithom f'din id-doża (ara sezzjoni 4.5, għal doži aktar baxxi ara sezzjoni 4.4).

L-amministrazzjoni flimkien ma' alkaloidi ta' l-ergotina (ergotamine, dihydroergotamine), li huma substrati ta' CYP3A4, billi koncentrazzjonijiet akbar ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plasma jistgħu jwasslu għal ergotiżmu (ara sezzjoni 4.5).

L-amministrazzjoni flimkien ma' sirolimus billi voriconazole huwa probabbli li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plasma ta' sirolimus b'mod sinifikanti (ara sezzjoni 4.5).

L-amministrazzjoni flimkien ta' voriconazole ma' naloxegol, substrat ta' CYP3A4, peress li żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' naloxegol fil-plażma tista' tikkawża sintomi ta' rtirar tal-opjojdi (ara sezzjoni 4.5).

L-amministrazzjoni flimkien ta' voriconazole ma' tolvaptan peress li inibituri qawwija ta' CYP3A4 bħal voriconazole jżidu b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet ta' tolvaptan fil-plażma (ara sezzjoni 4.5).

L-amministrazzjoni flimkien ta' voriconazole ma' lurasidone peress li żidiet sinifikanti fl-esponiment ta' lurasidone għandhom il-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.5).

L-amministrazzjoni flimkien ma' venetoclax fil-bidu u waqt il-faži ta' titrazzjoni tad-doża ta' venetoclax peress li voriconazole aktarx li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' venetoclax b'mod sinifikanti u jżid ir-riskju ta' sindrome ta' liži tat-tumur (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

Għandha tintuża kawtela meta Voriconazole Accord jiġi ordnat lil pazjenti b'sensittività eċċessiva għal sustanzi antifungali oħra (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Kardjovaskulari

Voriconazole għe assoċjat ma' titwil ta' l-intervall QTc. Kien hemm każijiet rari ta' torsades de pointes f'pazjenti jiehdu voriconazole li kellhom fatturi ta' riskju, bħal storja ta' kemjoterapija kardjotossika, kardjomijopatiya, ipokalimja u prodotti mediċinali konkomitanti li setgħu kkontribwew. Voriconazole għandujingħata b'kawtela lil pazjenti li għandhom kondizzjonijiet potenzjalment proarritmiċi, bħal

- Titwil kongenitu jew akkwizit tal-QTc.
- Kardjomijopatiya, b'mod partikolari meta jkun hemm insuffiċjenza tal-qalb.
- Tahbit tal-qalb bil-mod hafna.
- Arritmiji sintomatiċi eżistenti.
- Prodotti mediċinali konkomitanti li huma magħrufa li jtaflu l-intervall QTc. Disturbi elettroliti bħal ipokalimja, *hypomagnesaemia* u ipokalċimja għandhom jiġu mmonitorjati u korretti, jekk ikun meħtieġ, qabel ma tinbeda u waqt terapija b'voriconazole (ara sezzjoni 4.2). Sar studju fost voluntiera b'saħħithom li eżamina l-effett fuq l-intervall QTc ta' dożi waħdiena ta' voriconazole sa 4 darbiet aktar mid-doża normali ta' kuljum. Ebda suġġett ma esperjenza intervall li jaqbeż il-limitu kliniku potenzjalment rilevanti ta' 500 msec (ara sezzjoni 5.1).

Tossicità tal-fwied

Fi studji kliniċi, kien hemm każijiet ta' reazzjonijiet epatiċi waqt kura b'voriconazole (inkluż epatite klinika, kolestażi u insuffiċjenza tal-fwied habta u sabta, inkluż imwiet). Każi ta' reazzjonijiet epatiċi kienu nnotati li jseħħu primarjament f'pazjenti b'kondizzjonijiet mediċi serji eżistenti (l-aktar tumuri ematologiċi). Reazzjonijiet epatiċi mhux permanenti, fosthom epatite u suffejra, seħħew fost pazjenti b'ebda fatturi ta' riskju oħra identifikabbli. Id-disturb tal-funzjoni tal-fwied generalment kien riversibbli bit-twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

Pazjenti li jirċievu Voriconazole Accord għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal tossicità tal-fwied. Immaniġġjar kliniku għandu jinkludi evalwazzjoni fil-laboratorju tal-funzjoni tal-fwied (b' mod speċifiku AST u ALT) fil-bidu tal-kura b'Voriconazole Accord u għallinqas darba fil-gimġha għall-ewwel xahar tal-kura. Il-tul tal-kura għandu jkun qasir kemm jista' jkun; madankollu, jekk abbażi tal-valutazzjoni tal-benefiċċju-riskju, il-kura titkompla (ara sezzjoni 4.2), il-monitoraġġ tal-frekwenza jista' jitnaqqas għal darba fix-xahar jekk ma jkun hemm ebda bidla fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Jekk it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied isiru għoljin sew, Voriconazole Accord għandu jitwaqqaf, hlief jekk il-gudizzju mit-tabib tar-riskju-benefiċċju tal-kura għall-pazjent jiġġustifika użu kontinwu.

Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied għandu jsir kemm fuq it-tfal kif ukoll fuq l-adulti.

Reazzjonijiet avversi dermatologiċi serji

• *Fototossicità*

Barra minn hekk Voriconazole Accord kien assoċjat ma' fototossicità li tinkludi reazzjonijiet bħal nemex, lentigo, keratozi aktinika u pseudoporphyria. Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha, inklużi tfal, jevitaw esponiment għal dawl tax-xemx dirett waqt il-kura b' Voriconazole Accord u jużaw miżuri bħal hwejjeġ protettivi jew skrin biex jiproteġihom mix-xemx li jkollu fattur għoli ta' protezzjoni kontra x-xemx (SPF - sun protection factor).

• *Karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi tal-gilda (SCC)*

Karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi tal-gilda (inkluż SCC tal-gilda *in situ*, jew il-marda ta' Bowen) kien irrappurtat f'pazjenti, li xi wħud minnhom irrappurtaw reazzjonijiet fototossiċi fil-passat. Jekk ikun hemm reazzjonijiet fototossiċi għandu jittiehed parir multidixxiplinari, it-twaqqif ta' Voriconazole Accord u l-użu ta' mediċini antifungali alternattivi għandu jiġi kkunsidrat u l-pazjent għandu jintbagħat għand dermatologu. Izda, jekk Voriconazole Accord jitkompla għandha titwettaq

evalwazzjoni dermatologika fuq bażi sistematika u regolari, , biex tippermetti l-iżvelar bikri u l-immuniġġjar ta' leżjonijiet premalinni. Voriconazole Accord għandu jitwaqqaf jekk jiġu identifikati leżjonijiet premalinni tal-ġilda jew karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi (ara hawn taht is-sezzjoni Trattamento fit-tul).

- Reazzjonijiet avversi tal-ġilda severi

Reazzjonijiet avversi kutanji severi (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, Stevens-Johnson syndrome), nekroliżi epidermika tossika (TEN, toxic epidermal necrolysis), u reazzjoni għall-medicina b'sintomi ta' eosinofilja u sistemici (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali ġew irrapportati bl-użu ta' voriconazole. Jekk pazjent jiżviluppa raxx, hu għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib u Voriconazole Accord jitwaqqaf jekk il-leżjonijiet jissoktaw.

Avvenimenti avversi

Ġew irrapportati każijiet reversibbli ta' insuffiċjenza adrenali f'pazjenti li rċievew azoles, inkluż voriconazole. Ġiet irrapportata insuffiċjenza adrenali f'pazjenti li rċievew azoles ma' jew mingħajr kortikosteroidi konkomitanti. F'pazjenti li rċievew azoles mingħajr kortikosteroidi, l-insuffiċjenza adrenali hija relatata ma' inibizzjoni diretta ta' steroidogeneżi minn azoles. F'pazjenti li jiehdu l-kortikosteroidi, inibizzjoni ta' CYP3A4 assoċjata ma' voriconazole tal-metaboliżmu tagħhom tista' twassal għal eċċess ta' kortikosteroidi u soppressjoni adrenali (ara sezzjoni 4.5). Ġie rrapportat ukoll sindrome ta' Cushing bi u mingħajr insuffiċjenza adrenali sussegwenti f'pazjenti li jirċievu voriconazole b'mod konkomitanti ma' kortikosteroidi.

Pazjenti fuq trattament fit-tul b'voriconazole u b'kortikosteroidi (inkluż kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs eż., budesonide u kortikosteroidi intranażali) għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal disfunzjoni tal-kortiċi adrenali kemm waqt it-trattament kif ukoll meta jitwaqqaf voriconazole (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu kura medika immedjata jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi tas-sindrome ta' Cushing jew insuffiċjenza adrenali.

Trattamento fit-tul

EspONENT fit-tul (trattament jew profilassi) li jkun aktar minn 180 jum (6 xhur) jeħtieġ evalwazzjoni b'attenzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju u għalhekk it-tobba għandhom jikkunsidraw il-bżonn li jiġi limitat l-esponent għal Voriconazole Accord (ara sezzjonijiet .2 u 5.1).

Karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (inkluż SCC tal-ġilda *in situ*, jew il-marda ta' Bowen) kienet irrapportata f'pazjenti li rċievew trattament fit-tul ta' Voriconazole Accord.

Kien hemm rapporti ta' perjostite (*periostitis*) mhux infettiva b'livelli ta' fluoride u alkaline phosphate għoljin f'pazjenti tat-trapjanti. It-twaqqif ta' Voriconazole Accord għandu jiġi kkunsidrat wara pariri multidixxiplinari jekk il-pazjent jiżviluppa uġiġh fl-għadam u jekk ikun hemm sinjali radjoloġiċi kompatibbli ma' perjostite

Reazzjonijiet avversi tal-vista

Kien hemm rapporti ta' episodji twal ta' reazzjonijiet avversi tal-vista, inklużi vista imċajpra, newrite ta' l-għajn u papilloedema (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet avversi tal-kliewi

Insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienet osservat f'pazjenti morda severament li kienu qegħdin jiehdu kura b'voriconazole. Il-pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati b'voriconazole huma probabbli li jiġu kkurati fl-istess waqt bi prodotti mediċinali nefrotossiċi u jkollhom kondizzjonijiet konkorrenti li jistgħu jwasslu għal funzjoni mnaqqsa tal-kliewi (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' funzjoni tal-kliewi mhux normali. Dan għandu jinkludi evalwazzjoni fil-laboratorju, b'mod partikolari l-kreatinina fis-serum.

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-pankreas

Pazjenti, speċjalment tfal, b'fatturi ta' riskju għal pankreatite akuta (eż., kemoterapija riċenti, trapjant ta' ċelluli imsejha stem fid-demm [HSCT]), għandhom ikunu mmonitorati b'attenzjoni matul kura bil-Voriconazole Accord. Eżami ta' l-amylase u ta' lipase jista' jkun indikat f'dawn iċ-ċirkustanzi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja f'suġġetti tfal li għandhom anqas minn sentejn ma gietx stabbilita (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Voriconazole huwa indikat għal pazjenti tfal ta' sentejn jew akbar. Frekwenza ikbar ta' żidiet fl-enzimi fil-fwied kienet osservata fil-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.8). Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata kemm fit-tfal kif ukoll fil-kbar. Il-bijodisponibilità orali tista' tkun limitata f'pazjenti tfal ta' bejn 2 sa <12-il sena b'assorbiment hażin u piż baxx hafna tal-ġisem għall-età tagħhom. F'dak il-każ, huwa rakkomandat li voriconazole jingħata fil-vina.

Reazzjonijiet avversi dermatoloġiċi serji (inkluż SCC)

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet ta' fototossicità hi ogħla fil-popolazzjoni fit-tfal. Billi giet irrappurtata evoluzzjoni lejn SCC, miżuri stretti għall-protezzjoni mid-dawl huma meħtieġa f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Fi tfal li jesperjenzaw feriti tax-xjuħija minhabba d-dawl bħal lentigini jew nemex, hu rakkomandat li jevitaw ix-xemx u li jsir follow-up dermatoloġiku anki wara t-twaqqif tat-trattament.

Profilassi

F'każ ta' avvenimenti avversi assoċjati mat-trattament (epatotossicità, reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu fototossicità u SCC, disturbi tal-vista severi jew fit-tul u perjostite), it-twaqqif ta' voriconazole u l-użu ta' medicini antifungali alternattivi għandu jiġi kkunsidrat.

Phenytoin (substrat ta' CYP2C9 u induttur qawwi ta' CYP450)

Huwa rakkomandat monitoraġġ attent tal-livelli ta' phenytoin meta phenytoin jiġi amministrat flimkien ma' voriconazole. L-użu f'daqqa ta' voriconazole u phenytoin għandu jiġi evitat jekk il-benefiċċju ma jkunx akbar mir-riskju (ara sezzjoni 4.5).

Efavirenz (induttur ta' CYP450; inibitur u substrat ta' CYP3A4)

Meta voriconazole jiġi amministrat ma' efavirenz, id-doża ta' voriconazole għandha tiżdied għal 400 mg kull 12-il siegħa u d-doża ta' efavirenz għandha tiġi mnaqqsqa għal 300 mg kull 24 siegħa (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.5).

Glasdegib (substrat ta' CYP3A4)

L-amministrazzjoni flimkien ta' voriconazole hija mistennija żżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' glasdegib u żżid ir-riskju ta' titwil tal-QTc (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti tal-ECG.

Inibituri tat-tirozina kinażi (substrat ta' CYP3A4)

L-amministrazzjoni flimkien ta' voriconazole ma' inibituri tat-tirozina kinażi metabolizzati minn CYP3A4 hija mistennija li żżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-inibitur tat-tirozina kinażi u r-riskju ta' reazzjonijiet avversi. Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża tal-inibitur tat-tirozina kinażi u monitoraġġ kliniku mill-qrib (ara sezzjoni 4.5).

Rifabutin (induttur qawwi ta' CYP450)

Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-għadd sħiħ ta' ċelloli bojod u ħomor fid-demm u tar-reazzjonijiet avversi għal rifabutin (ngħidu aħna uveite) meta rifabutin jiġi amministrat flimkien ma' voriconazole. L-użu f'daqqa ta' voriconazole u rifabutin għandu jiġi evitat jekk il-benefiċċju ma jkunx akbar mir-riskju (ara sezzjoni 4.5).

Ritonavir (induttur qawwi ta' CYP450; inibitur u substrat ta' CYP3A4)

L-amministrazzjoni ta' voriconazole ma' doża baxxa ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) għandha tiġi evitata sakemm valutazzjoni tal-vantaġġ/riskju għall-pazjent ma tiġġustifikax l-użu ta' voriconazole (ara sezzjonijiet 4.3, u 4.5).

Everolimus (substrat CYP3A4, substrat P-gp)

L-amministrazzjoni ta' voriconazole ma' everolimus m'hix irrakkomandata minħabba li huwa mistenni li voriconazole iżid il-koncentrazzjonijiet ta' everolimus b'mod sinifikanti. Bhalissa għad m'hemmx biżżejjed dejta sabiex ikun hemm rakkomandazzjonijiet fuq dożaġġ f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 4.5).

Methadone (substrat ta' CYP3A4)

Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għal reazzjonijiet avversi u tossiċità relatata mal-methadone, inkluż titwil tal-QTc, meta l-methadone jingħata ma' voriconazole billi l-livelli tal-methadone żdiedu wara li ngħata ma' voriconazole. Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' methadone (ara sezzjoni 4.5).

Opiates li jaħdmu għal ħin qasir (substrat CYP3A4)

Tnaqqis fid-doża ta' alfentanil, fentanyl u opiates oħra li jaħdmu għal ħin qasir, bi struttura simili għal alfentanil u mmetabolizzati minn CYP3A4 (eż. sufentanil) għandhom ikunu kkunsidrati meta hemm amministrazzjoni flimkien ma' voriconazole (ara sezzjoni 4.5). Il-*half-life* ta' alfentanil hija mtawwla b'4 darbiet iktar meta alfentanil huwa amministrat flimkien ma' voriconazole u fi studju indipendenti ppubblikat, amministrazzjoni ta' voriconazole flimkien ma' fentanyl irriżulta f'żieda fil-medja ta' AUC 0-∞ ta' fentanyl. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ frekwenti għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' fentanyl (li jinkludu perijodu itwal ta' monitoraġġ tas-sistema respiratorja).

Opiates li jaħdmu fuq tul ta' żmien (substrat CYP3A4)

Tnaqqis fid-doża ta' oxycodone u opiates oħra li jaħdmu fuq tul ta' żmien u mmetabolizzati minn CYP3A4 (eż. hydrocodone) għandu jkun ikkunsidrat meta jingħataw flimkien ma' voriconazole. Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ frekwenti għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' opiate (ara sezzjoni 4.5).

Fluconazole (inibitur ta' CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4)

Amministrazzjoni ta' voriconazole li jittieħed mill-ħalq flimkien ma' fluconazole li jittieħed mill-ħalq rriżulta f'żieda sinifikanti f'C_{max} u AUC_τ ta' voriconazole f'suġġetti b'saħħithom. It-tnaqqis fid-doża u/jew fil-frekwenza ta' voriconazole u fluconazole li xxejjen dan l-effett għadha ma ġietx stabbilita. Monitoraġġ ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' voriconazole huwa rakkomandat jekk voriconazole se jintuża wara fluconazole (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Lattosju

Dan il-prodott medikinali fih il-lattosju u m'għandux jingħata lil pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' lactase totali jew assorbiment hażin tal-glukosju-galactose.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola. Pazjenti fuq dieti baxxi ta' sodium għandhom jiġu infurmati li dan il-prodott mediċinali huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Voriconazole huwa mmetabolizzat minn, u jinibixxi l-attività ta' l-isoenzimi taċ-ċitokromi P450, CYP2C19, CYP2C9, u CYP3A4. L-inibituri u l-indutturi ta' dawn l-isoenzimi jistgħu jżidu jew inaqqsu il-konċentrazzjoni ta' voriconazole fil-plażma, rispettivament, u hemm potenzjal għal voriconazole li jżid l-konċentrazzjonijiet tas-sustanzi mmetabolizzati minn dawn l-isoenzimi tal-CYP450, b'mod partikolari għal sustanzi metabolizzati minn CYP3A4 peress li voriconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4 għalkemm iż-żieda fl-AUC tiddependi fuq is-substrat (ara Tabella hawn taħt).

Sakemm mhux speċifikat mod ieħor, l-istudji dwar l-interazzjoni tal-mediċina saru fuq suġġetti adulti irġiel b'saħħithom billi ntuza dożaġġ multiplu għal stat stabbli b'voriconazole orali f'doża ta' 200 mg darbtejn kuljum (BID). Dawn ir-riżultati huma rilevanti għal popolazzjonijiet u rotot oħra ta' amministrazzjoni.

Voriconazole għandu jiġi amministrat bil-galbu f'pazjenti li qed jirċievu medikazzjoni konkomitanti li hija magħrufa li ttawwal l-intervall QTc. Meta ikun hemm ukoll potenzjal li voriconazole iżid il-konċentrazzjonijiet tas-sustanzi mmetabolizzati minn l-isoenzimi tal-CYP3A4 (ċertu antihistamines, quinidine, cisapride, pimozide u ivabradine), l-għoti flimkien ma' voriconazole huwa kontraindikata (ara hawn taħt u sezzjoni 4.3).

Tabella tal-Interazzjonijiet

Interazzjonijiet bejn voriconazole u prodotti mediċinali oħra huma mniżżla fit-tabella t'hawn taħt (darba kuljum bħala "QD", darbtejn kuljum bħala "BID", tlett darbtejn kuljum bħala "TID" u mhux determinat bħala "ND"). Id-direzzjoni tal-vleġġa għal kull parametru farmakokinetiku hija bbażata fuq livell ta' kunfidenza ta' 90% tal-medda ġeometrika medja fi hdan (\leftrightarrow), taħt (\downarrow) jew 'il fuq (\uparrow) mill-medda ta' 80-125%. L-asterisk (*) jindika interazzjoni miż-żewġ naħat. L-AUC_τ, AUC_t u AUC_{0-∞} jirrapreżentaw l-arja ta' taħt il-kurva għal interval ta' dożaġġ, minn hin zero sal-aħħar kejl kwantifikabbli u minn hin zero sal-infinità, rispettivament.

L-interazzjonijiet fit-tabella huma pprezentati fl-ordni li ġejja: kontra-indikazzjonijiet, dawk li jeħtieġu aġġustament tad-dożaġġ u monitoraġġ kliniku u/jew bijoloġiku bil-għaġal u fl-aħħarnett dawk li m'għandhomx interazzjoni farmakokinetika sinifikanti iżda li jistgħu jkunu ta' interess kliniku f'dan il-qasam terapewtiku.

Prodott Mediċinali <i>[Mekkaniżmu ta' interazzjoni]</i>	Bdil fil-medja ġeometrika tal-interazzjoni (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' mediċini oħra
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine, terfenadine u ivabradine <i>[substrati ta' CYP3A]</i>	Għalkemm mhux studjat, żieda fil-livelli ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma tista' twassal għaldewmien fil-QTc u okkażjonijiet rari ta' torsades de pointes.	Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)
Carbamazepine u barbiturates li jaħdmu fit-tul (e.ż., phenobarbital, mephobarbital) <i>[indutturi qawwjin ta' CYP450]</i>	Għalkemm mhux studjat, carbamazepine u barbiturates li jaħdmu fit-tul jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti il-livelli ta' voriconazole fil-plażma.	Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)
Efavirenz (inibittur tan-non-nucleoside reverse		

<p>transcriptase) <i>[induttur ta' CYP450; inibitur u substrat ta' CYP3A4]</i></p> <p>Efavirenz 400 mg QD, amministrat flimkien ma' 200 mg voriconazole BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, amministrazzjoni flimkien ma' voriconazole 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Voriconazole C_{max} ↓ 61% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 77%</p> <p>Ikkumparat ma' efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17%</p> <p>Ikkumparat ma' voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 7%</p>	<p>Użu ta' doži standard ta' voriconazole ma' doži ta' efavirenz ta' 400 mg QD jew oġhla huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p> <p>Voriconazole jista' jkun amministrat flimkien ma' efavirenz jekk id-doża ta' manteniment ta' voriconazole tiżdied għal 400 mg BID u id-doża ta' efavirenz titnaqqas għal 300 mg QD. Meta it-trattament b'voriconazole jitwaqqaf, id-doża tal-bidu ta' efavirenz għandha terġa' tinbeda (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).</p>
<p>Alkalojdi tal-ergotina (e.ż., ergotamine u dihydroergotamine) <i>[substrati ta' CYP3A4]</i></p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-livelli tal-alkalojdi tal-ergotina fil-plażma u jwassal għal ergotizmu.</p>	<p>Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</p>
<p>Lurasidone <i>[substrat ta' CYP3A4]</i></p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' lurasidone.</p>	<p>Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</p>
<p>Naloxegol <i>[substrat ta' CYP3A4]</i></p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' naloxegol.</p>	<p>Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</p>
<p>Rifabutin <i>[induttur qawwi ta' CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (amministrat flimkien ma' voriconazole 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (amministrat flimkien ma' voriconazole 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↓ 69% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 78%</p> <p>Ikkumparat ma' voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 32%</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331%</p> <p>Ikkumparat ma' voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>L-użu konkormittanti ta' voriconazole ma' rifabutin għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju jegħleb ir-riskju. Id-doża ta' manteniment ta' voriconazole tista' tiżdied sa 5 mg/kg BID fil-vina jew minn 200 mg għal 350 mg BID b'mod orali (100 mg sa 200 mg b'mod orali BID f'pazjenti inqas minn 40 kg) (ara sezzjoni 4.2).</p> <p>Huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-għadd sħiħ tad-demem u reazzjonijiet avversi għal rifabutin (eż., uveitis) metarifabutin jingħata flimkien ma' voriconazole</p>
<p>Rifampicin (600 mg QD) <i>[induttur qawwi ta' CYP450]</i></p>	<p>Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</p>

<p>Ritonavir (inibitur tal-protease) [<i>induttur qawwi ta' CYP450; inibitur u substrat ta' CYP3A4</i>]</p> <p>Doża għolja (400 mg BID)</p> <p>Doża baxxa (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} u AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazole C_{max} ↓ 24% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 39%</p>	<p>Amministrazzjoni ta' voriconazole flimkien ma' doži għoljin ta' ritonavir (400 mg u aktar BID) hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p> <p>Amministrazzjoni ta' voriconazole flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (100 mg BID) għandha tiġi evitata, sakemm ma jkunx hemm evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju għall-pazjent li tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.</p>
<p>St John's Wort (fexfiex) [<i>induttur ta' CYP450; induttur ta' P-gp</i>] 300 mg TID (mogħti flimkien ma' doża waħda ta' 400 mg voriconazole)</p>	<p>Fi studju indipendenti ppubblikat, Voriconazole $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</p>
<p>Tolvaptan [<i>substrat ta' CYP3A</i>]</p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' tolvaptan.</p>	<p>Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</p>
<p>Venetoclax [<i>substrat ta' CYP3A</i>]</p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole aktarx iżid b'mod sinifikanti il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' venetoclax.</p>	<p>L-amministrazzjoni konkomitanti ta' voriconazole hija kontraindikata fil-bidu u waqt il-fażi ta' titrazzjoni tad-doża ta' venetoclax (ara sezzjoni 4.3). It-tnaqqis fid-doża ta' venetoclax huwa meħtieġ kif iddettaljat fl-informazzjoni tal-preskrizzjoni ta' venetoclax waqt dożaġġ stabbli ta' kuljum; huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità.</p>
<p>Fluconazole (200 mg QD) [<i>inibitur ta' CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4</i>]</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 79% Fluconazole C_{max} ND Fluconazole AUC_{τ} ND</p>	<p>Id-doża u/jew il-frekwenza mnaqqsa ta' voriconazole u fluconazole li telimina dan l-effett għadha ma gietx stabbilita. Monitoraġġ għal avvenimenti avversi assoċjati ma' voriconazole huwa rakkomandat jekk voriconazole se jintuża wara fluconazole.</p>
<p>Phenytoin [<i>substrat ta' CYP2C9 u induttur qawwi ta' CYP450</i>] 300 mg QD</p>		<p>Użu ta' voriconazole flimkien ma' phenytoin għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju huwa akbar mir-riskju. Huwa rakkomandat monitoraġġ bil-</p>

<p>300 mg QD (amministrazzjoni flimkien ma' voriconazole 400 mg BID)*</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 69%</p> <p>Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUC_{τ} ↑ 81% Ikkumparat ma' voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 39%</p>	<p>għaqal tal-livelli ta' phenytoin fil-plażma.</p> <p>Phenytoin jista' jinghata flimkien ma' voriconazole jekk id-doża ta' manteniment ta' voriconazole tiżdied għal 5 mg/kg fil-vina BID jew minn 200 mg sa 400 mg b'mod orali BID, (100 mg sa 200 mg b'mod orali BID f'pazjenti li jiżnu anqas minn 40 kg) (ara sezzjoni 4.2).</p>
<p>Letermovir [induttur ta' CYP2C9 u CYP2C19]</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↓ 39% Voriconazole AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazole C_{12} ↓ 51%</p>	<p>Jekk l-amministrazzjoni konkomitanti ta' voriconazole ma' letermovir ma tistax tiġi evitata, immonitorja għal telf tal-effettività ta' voriconazole.</p>
<p>Glasdegib [substrat ta' CYP3A4]</p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' glasdegib u jżid ir-riskju ta' titwil tal-QTc.</p>	<p>Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti tal-ECG (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>Inibituri tat-tirożina kinażi (eż., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [substrati ta' CYP3A4]</p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' inibituri tat-tirożina kinażi metabolizzati minn CYP3A4.</p>	<p>Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża tal-inibitur tat-tirożina kinażi (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>Antikoagulanti</p> <p>Warfarin (doża waħda ta' 30 mg, amministrata flimkien ma' voriconazole 300 mg BID) [substrat ta' CYP2C9]</p> <p>Sustanzi orali oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demem (eż., phenprocoumon, acenocoumarol) [substrati ta' CYP2C9 u CYP3A4]</p>	<p>Żieda massima fil-hin li jieħu d-demem biex jagħqad ta' bejn wieħed u ieħor darbtejn aktar</p> <p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-livelli tas-sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demem fil-plażma li jistgħu jikkawżaw żieda fil-hin li jieħu d-demem biex jagħqad.</p>	<p>Monitoraġġ mill-viċin tal-hin li jieħu d-demem biex jagħqad, jew testijiet oħra xierqa ta' antikoagulazzjoni, huwa rakkomandat, u d-doża tal-antikoagulanti għandha tkun aġġustata kif xieraq.</p>
<p>Ivacaftor [substrat ta' CYP3A4]</p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole aktarx iżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' ivacaftor b'riskju ta' effetti avversi miżjudi.</p>	<p>Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' ivacaftor.</p>
<p>Benzodiazepines [substrati ta' CYP3A4] Midazolam (0.05 mg/kg doża waħda IV)</p>	<p>Fi studju ppubblikat indipendenti, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3.7 darbjet</p> <p>Fi studju ppubblikat indipendenti, Midazolam C_{max} ↑ 3.8 darbjet</p>	<p>Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-benzodiazepines.</p>

<p>Midazolam (7.5 mg doża waħda orali)</p> <p>Benzodiazepines oħra (eż., triazolam, alprazolam)</p>	<p>Midazolam $AUC_{0-\infty} \uparrow 10.3$ darbiet</p> <p>Għalkemm mhux studjat klinikament, voriconazole jista' jżid il-livelli tal-benzodiazepines oħra fil-plażma li huma mmetabolizzati b'CYP3A4 u jista' jwassal għal effett sedattiv fit-tul.</p>	
<p>Immunosoppressanti [substrati ta' CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (doża waħda ta' 2 mg)</p> <p>Everolimus [ukoll substrat ta' P-gP]</p> <p>Ciclosporin (f' riċevituri stabbli ta' trapjant tal-kliewi li qed jirċievu terapija kronika b' ciclosporin)</p> <p>Tacrolimus (doża waħda ta' 0.1 mg/kg)</p>	<p>Fi studju indipendenti ppubblikat, Sirolimus $C_{max} \uparrow 6.6$ darbiet Sirolimus $AUC_{0-\infty} \uparrow 11$ il-darba</p> <p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' everolimus.</p> <p>Ciclosporin $C_{max} \uparrow 13\%$ Ciclosporin $AUC_{\tau} \uparrow 70\%$</p> <p>Tacrolimus $C_{max} \uparrow 117\%$ Tacrolimus $AUC_t \uparrow 221\%$</p>	<p>Amministrazzjoni ta' voriconazole flimkien ma' sirolimus hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p> <p>L-amministrazzjoni flimkien ta' voriconazole u everolimus mhijiex rakkomandata minhabba li voriconazole mistenni li jżid b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet ta' everolimus (ara sezzjoni 4.4).</p> <p>Meta jinbada voriconazole f'pazjenti li diġà jkunu qegħdin jirċievu ciclosporin, huwa rakkomandat li d-doża ta' ciclosporin titnaqqas binofs u l-livell ta' ciclosporin jiġi mmonitorjat b'attenzjoni. Livelli akbar ta' ciclosporin ġew assoċjati ma' nefrotossicità. Meta voriconazole jitwaqqaf, il-livelli ta' ciclosporin iridu jiġu mmonitorjati bir-reqqa u d-doża miżjuda kif meħtieġ.</p> <p>Meta jinbada voriconazole f'pazjenti li diġà jkunu qegħdin jiehdu tacrolimus, huwa rakkomandat li d-doża ta' tacrolimus titnaqqas għal terz tad-doża oriġinali, u l-livelli ta' tacrolimus jiġu mmonitorjati b'attenzjoni. Livelli akbar ta' tacrolimus ġew assoċjati ma' nefrotossicità. <u>Meta voriconazole jitwaqqaf, il-livelli ta' tacrolimus iridu jiġu</u></p>

		<u>mmonitorjati bir-reqqa u d-doża miżjuda kif mehtieg.</u>
Opiates li jahdmu fuq tul ta' żmien [substrati ta' CYP3A4] Oxycodone (doża waħda ta' 10 mg)	Fi studju indipendenti ppubblikat, Oxycodone C_{max} ↑ 1.7 darbiet Oxycodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3.6 darbiet	Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' oxycodone u opiates oħra li jahdmu fuq tul ta' żmien immetabolizzati b'CYP3A4 (eż. Hydrocodone). Jista' jkun mehtieg monitoraġġ frekwenti għal avvenimenti avversi assoċjati mal-opiates.
Methadone (32-100 mg QD) [substrat ta' CYP3A4]	R-methadone (attiv) C_{max} ↑ 31% R-methadone (attiv) AUC_{τ} ↑ 47% S-methadone C_{max} ↑ 65% S-methadone AUC_{τ} ↑ 103%	Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għal episodji avversi u tossiċità relatati ma' methadone, fosthom titwil tal-QTc. Jista' jkun mehtieg tnaqqis fid-doża tal-methadone.
Mediċini anti-infjammatorji non-steroidali (NSAIDs) [substrati ta' CYP2C9] Ibuprofen (doża waħda ta' 400 mg) Diclofenac (doża waħda ta' 50 mg)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għal episodji avversi u tossiċità relatati ma' NSAIDs. Jista' jkun mehtieg tnaqqis fid-doża tal-NSAIDs.
Omeprazole (40 mg QD)* [inibitur ta' CYP2C19 ; substrat ta' CYP2C19 u CYP3A4]	Omeprazole C_{max} ↑ 116% Omeprazole AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 41% Inibituri oħra tal-proton pump li huma substrati ta' CYP2C19 jistgħu wkoll jiġu inibiti minn voriconazole u jistgħu jirriżultaw f'żieda fil-livelli ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma.	Ma huwa rakkomandat ebda aġġustament fid-doża ta' voriconazole. Meta jinbeda voriconazole f'pazjenti li diġà jkunu qegħdin jirċievu omeprazole, huwa rakkomandat li d-doża ta' omeprazole titnaqqas bin-nofs.
Kontraċettivi orali* [substrat ta' CYP3A4 ; inibitur ta' CYP2C19] Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisterone C_{max} ↑ 15% Norethisterone AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 46%	Huwa rakkomandat monitoraġġ ta' episodji avversi relatati ma' kontraċettivi orali, kif ukoll dawk relatati ma' voriconazole.

<p>Opiates li jaħdmu għal hin qasir [<i>substrati ta' CYP3A4</i>]</p> <p>Alfentanil (doża waħda ta' 20 µg/kg, flimkien ma' naloxone)</p> <p>Fentanyl (doża waħda ta' 5 µg/kg)</p>	<p>Fi studju indipendenti ppubblikat, Alfentanil AUC_{0-∞} ↑ 6 darbiet</p> <p>Fi studju indipendenti ppubblikat, Fentanyl AUC_{0-∞} ↑ 1.34 darbiet</p>	<p>Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' alfentanil, fentanyl u opiates oħra li jaħdmu fuq qasir żmien bi struttura simili għal alfentanil u metabolizzati minn CYP3A4 (e.ż., sufentanil). Monitoraġġ għal aktar hin u aktar frekwenti huwa rakkomandat f'pazjenti għal dipressjoni respiratorja u avvenimenti avversi oħra assoċjati ma' opiates.</p>
<p>Statins (e.ż., lovastatin) [<i>substrati ta' CYP3A4</i>]</p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-livelli tal-istatins fil-plażma li huma metabolizzati minn CYP3A4 u jista' jwassal għal rhabdomyolysis.</p>	<p>Jekk l-amministrazzjoni flimkien ta' voriconazole ma' statins immetabolizzati minn CYP3A4 ma tistax tiġi evitata, tnaqqis fid-doża tal-istatin għandu jiġi kkunsidrat.</p>
<p>Sulfonylureas (e.ż., tolbutamide, glipizide, glyburide) [<i>substrati ta' CYP2C9</i>]</p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-livelli tas-sulfonylureas fil-plażma u b'hekk jista' jikkawża ipoglicemija.</p>	<p>Huwa rakkomandat monitoraġġ bil-għaqal tal-glukosju fid-dem. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' sulfonylureas.</p>
<p>Alkaloidi Vinca (e.ż., vincristine u vinblastine) [<i>substrati ta' CYP3A4</i>]</p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-livelli tal-alkaloidi vinca fil-plażma u jista' jwassal għal newrotossicità.</p>	<p>Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' alkaloidi vinca.</p>
<p>Inibituri oħra tal-protease tal-HIV (e.ż., saquinavir, amprenavir u nelfinavir)* [<i>substrati u inibituri ta' CYP3A4</i>]</p>	<p>Mhux studjat klinikament. Studji <i>in vitro</i> wrew li voriconazole jista' jwaqqaf il-metaboliżmu tal-inibituri tal-protease tal-HIV u l-metaboliżmu ta' voriconazole jista' wkoll jitwaqqaf mill-inibituri tal-protease tal-HIV.</p>	<p>Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ b'attenzjoni għal kwalukwe okkorrenza ta' tossicità bil-medicina u/jew telf tal-effikaċja, u aġġustament tad-doża</p>
<p>Inibituri oħra tan-Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) (e.ż., delavirdine, nevirapine)* [<i>substrati ta' CYP3A4, inibituri jew indutturi ta' CYP450</i>]</p>	<p>Mhux studjat klinikament. Studji <i>in vitro</i> wrew li l-metaboliżmu ta' voriconazole jista' jitwaqqaf mill-NNRTIs u voriconazole jista' jwaqqaf il-metaboliżmu tal-NNRTIs. Is-sejbiet tal-effett ta' efavirenz fuq voriconazole jissuġerixxu li l-metaboliżmu ta' voriconazole jista' jkun indott mil-NNRTI.</p>	<p>Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ b'attenzjoni għal kwalukwe okkorrenza ta' tossicità bil-medicina u/jew telf tal-effikaċja, u aġġustament tad-doża</p>
<p>Tretinoin [<i>substrat ta' CYP3A</i>]</p>	<p>Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' tretinoin u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi (ċerebri psewdotumorika, iperkalcemija).</p>	<p>Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta' tretinoin waqt it-trattament b'voriconazole u wara t-twaqqif tiegħu.</p>
<p>Cimetidine (400 mg BID) [<i>inibitur mhux speċifiku ta' CYP450 u jżid il-pH fl-istonku</i>]</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↑ 18% Voriconazole AUC_τ ↑ 23%</p>	<p>L-ebda aġġustament tad-doża</p>
<p>Digoxin (0.25 mg QD) [<i>substrat ta' P-gp</i>]</p>	<p>Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_τ ↔</p>	<p>L-ebda aġġustament tad-doża</p>

Indinavir (800 mg TID) <i>[inibitur u substrat ta' CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUC_{τ} ↔	L-ebda aġġustament tad-doża
Antibijotiċi macrolide Erythromycin (1 g BID) <i>[inibitur ta' CYP3A4]</i> Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazole C_{max} u AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} u AUC_{τ} ↔ Għadu mhux magħruf l-effett ta' voriconazole fuq erythromycin jew azithromycin.	L-ebda aġġustament tad-doża
Aċidu mikofenoliku (doża waħda ta' 1 g) <i>[substrat ta' UDP-glucuronyl transferas]</i>	Aċidu mikofenoliku C_{max} ↔ Aċidu mikofenoliku AUC_t ↔	L-ebda aġġustament tad-doża
Kortikosteroidi Prednisolone (doża waħda ta' 60 mg) <i>[substrat ta' CYP3A4]</i>	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	L-ebda aġġustament tad-doża Pazjenti fuq trattament fit-tul b'voriconazole u kortikosteroidi (inkluż kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs eż., budesonide u kortikosteroidi intranażali) għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal disfunzjoni tal-kortiċi adrenalni kemm waqt it-trattament kif ukoll meta jitwaqqaf voriconazole (ara sezzjoni 4.4).
Ranitidine (150 mg BID) <i>[jżid il-pH gastriku]</i>	Voriconazole C_{max} u AUC_{τ} ↔	L-ebda aġġustament tad-doża
Flucloxacillin <i>[induttur ta' CYP450]</i>	Kien hemm rapporti ta' tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plażma.	Jekk l-għoti konkometanti ta' voriconazole ma' flucloxacillin ma jistax jiġi evitat, għandu jkun hemm monitoraġġ għal telf potenzjali tal-effikaċja ta' voriconazole (eż. permezz ta' monitoraġġ terapewtiku tal-medicina); tista' tkun meħtieġa żieda fid-doża ta' voriconazole.

4.6 Fertilità, tqala u tredidh

Tqala

M'hemm dx dejta dwar l-użu ta' voriconazole fnisa tqal.

Studji fuq bhejjem urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

Voriconazole Accord m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju għall-omm ma jisboqx b'mod ċar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal

In-nisa li jistgħu jinqabdu tqal iridu dejjem jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura.

Treddigh

It-tneħħija ta' voriconazole fil-ħalib tas-sider ma gietx investigata. It-treddigh għandu jitwaqqaf malli tinbeda l-kura b'Voriconazole Accord.

Fertilità

Fi studju fuq l-animali, ma kien hemm l-ebda effett negattiv fuq il-fertilità fil-firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Voriconazole Accord għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jikkawża bidliet għaddiena u reversibbli fil-vista, fosthom ċpar, perċezzjoni mibdula/imkabbra u/jew fotofobija. Il-pazjenti jridu jevitaw attivitajiet li jistgħu jkunu perikolużi, bħal ngħidu aħna jsuqu jew ihaddmu makkinarju waqt li jhossu dawn is-sintomi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' voriconazole fl-adulti huwa bbażat fuq *database* integrata tas-sigurtà ta' aktar minn 2,000 suġġett (inkluż 1,603 pazjent adult f'testijiet terapewtiċi) u 270 adult addizzjonali fil-provi dwar il-profilassi. Din tirrappreżenta popolazzjoni eteroġenea, li tinkludi pazjenti b'tumuri ematoloġiċi, pazjenti infettati bl-HIV b'candidiasis esofagali u infezzjonijiet fungali refrettarji, pazjenti mhux newtopeniċi b'candidaemia jew aspergilloso u voluntiera b'saħħithom.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni kienu indeboliment fil-vista, deni, raxx, rimettar, dardir, dijarea, uġiġħ ta' ras, edema periferali, riżultat anormali tat-test tal-funzjoni tal-fwied, problemi respiratorji u uġiġħ ta' żaqq.

Is-severità tar-reazzjonijiet avversi kienet ġeneralment hafifa għal moderata. Ebda differenzi klinikament sinifikanti ma kienu jidhru meta d-dejta tas-sigurtà giet analizzata skont l-età, razza jew sess.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella ta' hawn isfel, billi l-maġġoranza tal-istudji kienu ta' natura miftuħa, ir-reazzjonijiet avversi kollha ta' kawżalità u l-kategoriji ta' frekwenza tagħhom f'1,873 adult minn studji terapewtiċi miġburin (1,603) u dwar il-profilassi (270), skont is-sistema tal-klassifika tal-organi, huma elenkati.

Il-kategoriji tal-frekwenzi huma ppreżentati bħala: Komuni hafna (>1/10); Komuni (>1/100 u <1/10); Mhux komuni (>1/1,000 u <1/100); Rari (>1/10,000 u <1/1,000); Rari hafna (<1/10,000); Mhux magħruf (ma setgħetx tittiehed stima mid-dejta disponnibli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Effetti mhux mixtieqa rrapportati f'suġġetti li kienu qegħdin jingħataw voriconazole:

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna $\geq 1/10$	Komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$	Mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$	Rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$	Frekwenz a mhux maghrufa (ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		sinusite	kolite psewdomembranika		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)					karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi (inkluż SCC tal-gilda <i>in situ</i> , jew il-marda ta' Bowen) *
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		agranuloċitożi ¹ , panċitopenja, tromboċitopenja ² , lewkopenija, anemija	insuffiċjenza tal-mudullun, limfadenopatija, eosinofilja	koagulazzjoni intravaskulari mifruxa	
Disturbi fis-sistema immuni			sensittività eċċessiva	reazzjoni anafilaktoġda	
Disturbi fis-sistema endokrinarja			insuffiċjenza adrenali, ipotirojdiżmu	ipertirojdiżmu	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	edema periferali	ipoglicemija, ipokalimja, iponatremja			
Disturbi psikjatriċi		depressjoni, alluċinazzjoni, ansjetà, nuqqas ta' rqad, aġitazzjoni, stat konfużjonali			
Disturbi fis-sistema nervuża	uġiġħ ta' ras	konvulżjoni, sinkope, roġħda, ipertonja ³ , parasteżija, ngħas, sturdament	edema fil-moħħ, enċefalopatija ⁴ , disturb ekstrapiramidali ⁵ , newropatija periferali, atassja, ipoestesija, tibdil fis-sens tat-togħma (dysgeusia)	enċefalopatija epatika, sindrome ta' Guillain-Barre, nistagmu	

Disturbi fl-ghajnejn	indeboliment viziv ⁶	emorragija tar-retina	disturb fin-nerv ottiku ⁷ , papilloedima ⁸ , krizi okuloġirika, tara doppju, sklerite, blefarite	atrofija ottika, opaċità tal-kornea	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			ipoakuži, vertigo, žanżin tal-widnejn		
Disturbi fil-qalb		aritmija supraventrikulari, takikardija, bradikardija	fibrillazzjoni ventrikulari, ekstrasistoli ventrikulari, takikardija ventrikulari, elettrokardjogram ma QT imtawwal, takikardija supraventrikulari	torsades de pointes, imblokk atrijsventrikulari i shiħ, imblokk ta' bundle branch, ritmu tan-nodu	
Disturbi vaskulari		pressjoni baxxa, flebite	tromboflebite, limfangite		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	problemi fit-tehid tan-nifs ⁹	sindrome ta' problemi fit-tehid tan-nifs, edema pulmonari			
Disturbi gastro-intestinali	dijarea, rimettar, uġiġħ addominali, dardir	kelite, dispepsja, stitikezza, ġingivite	peritonite, pankreatite, ilsien minfuħ, duwodenite, gastroenterite, glossite		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali	suffejra, suffejra kolestatika, epatite ¹⁰	insuffiċjenza tal-fwied, epatomegalija, koleċistite, kolelitijasi		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	raxx	dermatite sfoljattiva, ħakk, raxx makulari bl-inafjet, alopeċja, eritema	Sindrome ta' Stevens-Johnson, fototossità, purpura, urtikarja, dermatite allergika, raxx papularu, raxx makulari, ekżema	nekroliżi epidermika tossika, anġjoedima, keratosi aktinika*, pseudoporphyria, eritema multiformi, psorijasi, eruzzjoni fil-ġilda, reazzjoni għall-medicina b'sintomi ta' esinofilja u	lupus eritematoż us tal-ġilda*, efelide*, lentigo*

				sistemiċi (DRESS)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		uġiġh fid-dahar	artrite		perjostite *
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		insuffiċjenza tal-kliewi akuta, ematurja	Nekrozi tubulari tal-kliewi, proteinurja, nefrite		
Disturbi ġenerali u kondizzjoniji et ta' mnejn jingħata	deni	uġiġh fis-sider, edima tal-wiċċ ¹¹ , astenja, kesħa	reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, mard jixbah lill-influwenza		
Investigazzjo nijiet		żieda tal-kreatinina fid-demmm	żieda fl-urea fid-demmm, żieda fil-kolesterol fid-demmm		

*ADR identifikata wara t-tqegħid fis-suq

¹ Tinkludi newtropenja bid-deni u newtropenja.

² Tinkludi purpura tromboċitopenika immuni.

³ Tinkludi riġidità ta' raqbet l-ġhonq u tetnu.

⁴ Tinkludi enċefalopatija iskemika-ipoksika u enċefalopatija metabolika.

⁵ Tinkludi akatisja u parkinsoniżmu.

⁶ Ara l-paragrafu "Indebolimenti fil-vista" fis-sezzjoni 4.8.

⁷ Newrite ottika mtawla ġiet irrapportata wara t-tqegħid fis-suq. Ara sezzjoni 4.4.

⁸ Ara sezzjoni 4.4.

⁹ Tinkludi qtugħ ta' nifs u qtugħ ta' nifs ikkawżat minn sforz.

¹⁰ Tinkludi ħsara fil-fwied ikkawżata minn mediċina, epatite tossika, ħsara epatoċellulari u epatotossicità.

¹¹ Tinkludi edema periorbitali, edema tax-xufftejn, u edema fil-ħalq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Indebolimenti viżiv

Fi studji kliniċi, indebolimenti viżiv (inkluż vista mċajpra, fotofobija, kloropsija, kromatopsija, problemi fir-rikonoxximent tal-kuluri, sjanopsja, disturb fl-ġħajn, vista halo, ma tibqax tara bil-lejl, oscillopsia, fotopsja, skotoma b'teġtip, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, luminożità viżiva, difett fil-kamp viżiv, floaters fil-vitriju, u xantopsija) b'voriconazole kienu komuni ħafna.. Dawn l-indebolimenti viżiv ma damux u kompletament reversibbli, bil-maġġoranza jmorru b'mod spontanju fi żmien 60 minuta u ma kienu osservati ebda effetti viżiv klinikament sinifikanti fuq perjodu fit-tul. Kien hemm evidenza ta' attenwazzjoni b'dozi ripetuti ta' voriconazole. L-indebolimenti viżivi kienu ġeneralment ħfief, rari jwasslu għal twaqqif tal-kura u ma kinux assoċjati ma' sintomi morbuži għal perjodu twil. Id-disturbi viżiv jistgħu jkunu assoċjati ma' konċentrazzjonijiet akbar fil-plasma u/jew dozi oġħla.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni mhux magħruf, għalkemm il-post ta' l-azzjoni wisq probabbli li jkun fir-retina.

Fi studju fost volontiera b'saħħithom li eżamina l-impatt ta' voriconazole fuq il-funzjoni tar-retina, voriconazole kkawża tnaqqis fl-*electroretinogram (ERG) waveform amplitude*. L-ERG ikejjet il-kurrenti elettriċi fir-retina. Il-bidliet ta' l-ERG ma avanzawx f'29 jum ta' kura u kienu kompletament riversibbli mat-twaqqif ta' voriconazole.

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' avvenimenti avversi viziv fit-tul (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Ir-reazzjonijiet dermatoloġiċi kienu komuni ħafna f'pazjenti kkurati b'voriconazole f'testijiet kliniċi, iżda dawn il-pazjenti kellhom mard serju preżenti u kienu qegħdin jirċievu diversi prodotti mediċinali konkomitanti. Il-maġġoranza tar-raxxijiet kienu ta' severità ħafifa għal moderata. Il-pazjenti żviluppaw reazzjonijiet avversi kutanji severi (SCARs), inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) (mhux komuni), nekroliżi epidermika tossika (TEN) (rari), reazzjoni għall-mediċina b'sintomi ta' eosinofilja u sistemiċi (DRESS) (rari) u eritema multiformi (rari) waqt kura b'voriconazole (ara sezzjoni 4.4).

Jekk pazjent jiżviluppa raxx hu għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib u Voriconazole Accord jitwaqqaf jekk il-leżjonijiet jissoktaw. Kienu rrapportati reazzjonijiet ta' fotosensittività bħal efelide, lentigo u keratosi aktinika, speċjalment waqt terapija fuq perjodu fit-tul (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Kien hemm rapport ta' karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (inkluż SCC tal-ġilda *in situ*, jew il-marda ta' Bowen) f'pazjenti kkurati b'Voriconazole Accord għal-perjodi twal ta' żmien; il-mekkanizmu ta' kif jaħdem għadu ma ġiex stabbilit (ara sezzjoni 4.4).

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied

L-inċidenza globali ta' żidiet f'transaminase 3xULN (li mhux bilfors jinkludu avveniment avvers) fil-programm kliniku ta' voriconazole kienet ta' 18.0% (319/1,768) fl-adulti u 25.8% (73/283) fl-individwi pedjatriċi li rċeew voriconazole għal użu terapewtiku miġbur u fi profilassi. L-anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied jistgħu jkunu assoċjati ma' koncentrazzjonijiet akbar fil-plasma u/jew doži oġhla. Il-maġġoranza tat-testijiet abnormali tal-funzjoni tal-fwied kienu riżolti waqt kura mingħajr aġġustament fid-doża jew wara aġġustament fid-doża, inkluż it-twaqqif tat-terapija.

Voriconazole ġie assoċjat ma' każijiet ta' tossiċità tal-fwied serja f'pazjenti b'kondizzjonijiet serji ohra eżistenti. Dan jinkludi każijiet ta' suffejra, epatite u insuffiċjenza tal-fwied li twassal għall-mewt (ara sezzjoni 4.4).

Profilassi

Fi studju open-label, komparattiv, multiċentriku li qabbel voriconazole u itraconazole bħala profilassi primarja f'riċevituri adulti u adolexxenti alloġeniċi ta' HSCT mingħajr IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu sehħew fil-passat, it-twaqqif permanenti ta' voriconazole minħabba AEs ġie rrapportat f'39.3% tal-individwi kontra 39.6% tal-individwi ttrattati b'itraconazole. AEs tal-fwied li deheru waqt it-trattament, irriżultaw fit-twaqqif permanenti tal-mediċina tal-istudju għal 50 individwu (21.4%) ttrattati b'voriconazole u għal 18-il individwu (7.1%) ittrattati b'itraconazole.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' voriconazole kienet investigata f'288 pazjent pedjatriku li għandhom bejn sentejn u <12-il sena (169) u bejn 12 u <18-il sena (119) li rċeew voriconazole għal profilassi (183) u użu terapewtiku (105) fi provi kliniċi. Is-sigurtà ta' voriconazole ġiet investigata wkoll f'158 pazjent pedjatriku ieħor li għandhom bejn sentejn u <12-il sena f'programmi ta' użu b'kompazzjoni. B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà ta' voriconazole fil-popolazzjoni pedjatrika kien simili għal dak tal-adulti. Madankollu, kien osservata xejra lejn frekwenza ikbar ta' żidiet fl-enzimi fil-fwied, irrapportati bħal avvenimenti avversi fil-provi kliniċi meta mqabbel mal-adulti (żidiet ta' 14.2% f'transaminases f'pazjenti pedjatriċi meta mqabbel ma' 5.3% fl-adulti). Dejta li ngabret wara t-tqegħid fis-suq turi li jista' jkun hemm aktar reazzjonijiet fil-ġilda (speċjalment ħmura) fit-tfal meta mqabbla ma' dik fl-adulti. Fit-22 pazjent ta' anqas minn sentejn li rċeew voriconazole fi programm ta' użu ħanin, kienu rrapportati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin (li għalihom ma setgħetx tiġi eskluża relazzjoni ma'

voriconazole): reazzjoni ta' fotosensittività (1), aritmija (1), pankreatite (1), bilirubin fid-demm aktar (1), enzimi epatiċi aktar (1), raxx (1) u papilloedima (1). Kien hemm rapporti ta' pankreatite fit-tfal wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)*.

4.9 Doża eċċessiva

F'testijiet kliniċi kien hemm 3 każijiet ta' doża eċċessiva aċċidentali. Kollha seħħew f'pazjenti tfal, li rċevew sa ħames darbiet aktar id-doża rakkomandata fil-vina ta' voriconazole. Kienet irrapportata reazzjoni avversa waħda ta' fotofobija li damet 10 minuti.

M'hemmx antidotu magħruf għal voriconazole.

Voriconazole jiġi hemodijalizzat bi tneħħija ta' 121 ml/min. F'doża eċċessiva, hemodijalizi tista' tgħinfit-tneħħija ta' voriconazole mill-ġisem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikosiċi għal użu sistemiku, derivattivi tat-triazole u tat-tetrazole, Kodiċi ATC: J02A C03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Voriconazole huwa aġent antifungali tat-tip triazole. Il-mod primarju ta' kif jaħdem voriconazole huwa billi jwaqqaf il-14 alpha-lanosterol demethylation medjata miċ-ċitokromu fungali P450, pass essenzjali fil-bijosintesi tal-ergosterol fungali. L-akkumulazzjoni tal-14 alpha-methyl sterols jirrelata mat-telf sussegwenti ta' ergosterol fil-membrana taċ-ċellola fungali u jista' jkun responsabbli għal attività antifungali ta' voriconazole. Kien muri li voriconazole huwa aktar selettiv għall-enzimi taċ-ċitokromu fungali P450 milli għas-sistemi diversi taċ-ċitokromu fungali P450 tal-mammiferi.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

F'10 studji terapewtiċi, il-punt medjan għal konċentrazzjonijiet medji u massimi fil-plasma f'suġġetti individwali madwar l-istudji kien 2425 ng/ml (medda inter-quartile 1193 sa 4380 ng/ml) u 3742 ng/ml (medda interquartile 2027 sa 6302 ng/ml), rispettivament. Ma nstabitx relazzjoni pożittiva bejn konċentrazzjoni medja, massima jew minima ta' voriconazole fil-plasma u l-effikaċja fl-istudji terapewtiċi u din ir-relazzjoni ma gietx studjata fl-istudji dwar il-profilassi.

Analizi farmakokinetiċi/farmakodinamiċi ta' dejta minn testijiet kliniċi identifikaw relazzjonijiet pożittivi bejn il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plasma u l-anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied u d-disturbi viżiv. Aġġustamenti fid-doża fl-istudji dwar il-profilassi ma ġewx studjati.

Effikaċja klinika u sigurtà

In vitro, voriconazole juri attività antifungali ta' spettru wiesgħa b'qawwa antifungali kontra speċi *Candida* (fosthom *C. krusei* reżistenti għal fluconazole u forom reżistenti ta' *C. glabrata* u *C. albicans*) u attività funġiċida kontra l-ispeċi *Aspergillus* kollha ttestjati. Barra minn hekk voriconazole juri attività funġiċida *in vitro* kontra patoġeni fungali emergenti, fosthom dawk bħal *Scedosporium* jew *Fusarium* li għandhom suxxettibilità limitata għal aġenti antifungali eżistenti.

Kienet murija effikaċja klinika definita bħala rispons sħiħ jew parzjali għal *Aspergillus* spp. fosthom *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., fosthom *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* u *C. tropicalis* u ammonti limitati ta' *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, u *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., fosthom *S. apiospermum*, *S. prolificans* u *Fusarium* spp.

Infezzjonijiet fungali oħra kkurati (ħafna drabi jew b'rispons parzjali jew sħiħ) kienu jinkludu każi iżolati ta' *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. fosthom *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* u *Trichosporon* spp. fosthom *T. infezzjonijiet* beigeli.

Attività *in vitro* kontra iżolati kliniċi kienet osservata għal *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., u *Histoplasma capsulatum*, bil-maġġoranza tal-forom jiġu mwaqqfa b'koncentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-medda ta' 0.05 sa 2 µg/ml.

Kienet murija attività *in vitro* kontra l-patoġeni li ġejjin, iżda l-importanza klinika mhix magħrufa: *Curvularia* spp. u *Sporothrix* spp.

Punti kruċjali

Kampjuni għal kultura fungali u studji oħra rilevanti fil-laboratorju (seroloġija, istopatoloġija) għandhom jiġu miksuba qabel it-terapija sabiex jiġu iżolati u identifikati organiżmi kawżattivi. It-terapija tista' tinbeda qabel ma r-riżultati tal-kulturi u ta' studji oħra fil-laboratorju jkunu magħrufa; madankollu, meta dawn ir-riżultati jkunu disponibbli, it-terapija kontra l-infezzjonijiet għandha tiġi aġġustata kif dovut.

L-aktar speċi li spiss jikkawżaw infezzjonijiet tal-bniedem jinkludu *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* u *C. krusei*, li kollha normalment juru konċentrazzjoni inibitorja minima (MICs) ta' inqas minn 1 mg/L għal voriconazole.

Madankollu, l-attività *in vitro* ta' voriconazole kontra l-ispeċi ta' *Candida* mhijiex l-istess. Speċifikament għal *C. glabrata*, l-MICs ta' voriconazole għall-iżolati reżistenti ta' fluconazole huma proporzjonalment oġġla minn dawk tal-iżolati suxxettibbli għal fluconazole. Għalhekk, kull tentattiv għandu jsir biex *Candida* tiġi identifikata sal-livell tal-ispeċi. Jekk it-testijiet ta' suxxettibilità għall-antifungali huma disponibbli, ir-riżultati tal-MIC jistgħu jiġu interpretati bl-użu ta' kriterji tal-*breakpoint* stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar Ittestjar ta' Suxxettibilità Kontra l-Mikrobi (EUCAST).

Breakpoints tal-EUCAST

Speċi ta' <i>Candida</i> u <i>Aspergillus</i>	Breakpoint tal-Konċentrazzjoni Inibitorja Minima (MIC) (mg/L)	
	≤S (Suxxettibbli)	>R (Reżistenti)
<i>Candida albicans</i> ¹	0.06	0.25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0.06	0.25
<i>Candida glabrata</i>	Evidenza insuffiċjenti (IE)	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0.125	0.25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0.125	0.25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	IE	IE
Breakpoints mhux relatati mal-ispeċi għal <i>Candida</i> ³	IE	IE

<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	IE ⁵	IE ⁵
Breakpoints mhux relatati mal-ispeċi ⁶	IE	IE

¹ Forom b'valuri ta' MIC 'il fuq mill-breakpoint Suxxettibbli/Intermedja (S/I) huma rari, jew għadhom ma ġewx irrappurtati. L-identifikazzjoni u t-testijiet tas-suxxettibilità kontra l-fungi fuq kwalunkwe iżolati bħal dawn għandhom jiġu ripetuti u jekk ir-riżultat huwa kkonfermat, l-iżolat għandu jintbagħat f'laboratorju ta' referenza. Sakemm ikun hemm evidenza rigward rispons kliniku għal iżolati kkonfermati b'MIC oghla mill-breakpoint reżistenti attwali dawn għandhom jiġu rrapportati bħala reżistenti. Inkiseb rispons kliniku ta' 76% f'infezzjonijiet ikkawżati mill-ispeċi elenkati hawn taht meta l-MICs kienu aktar baxxi minn jew daqs il-cut-offs epidemjoloġiċi. Għalhekk, popolazzjonijiet tat-tip selvaġġ ta' *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* u *C. tropicalis* jitqiesu bħala suxxettibbli.

² Il-valuri tal-cut-offs epidemjoloġiċi (ECOFFs) għal dawn l-ispeċijiet huma b'mod ġenerali oghla minn dawk għal *C. albicans*.

³ Ġew iddeterminati breakpoints mhux relatati mal-ispeċi prinċipalment abbażi ta' *data* PK/PD u huma indipendenti mid-distribuzzjonijiet MIC ta' speċijiet speċifiċi ta' *Candida*. Dawn huma għal użu biss għall-organizmi li m'għandhomx breakpoints speċifiċi.

⁴ L-erja ta' incertezza teknika (ATU) hija ta' 2. Irrapporta bħala R bil-kumment li ġej: "F'xi sitwazzjonijiet kliniċi (forom ta' infezzjonijiet mhux invażivi) voriconazole jista' jintuża diment li jiġi żgurament esponiment suffiċjenti".

⁵ L-ECOFFs għal dawn l-ispeċijiet huma b'mod ġenerali darba sa darbtejn oghla fid-dilwizzjoni minn dawk għal *A. fumigatus*.

⁶ Ma ġewx determinati breakpoints mhux relatati mal-ispeċi.

Esperjenza klinika

Eżitu ta' suċċess f'din is-sezzjoni huwa definit bħala rispons sħiħ jew parzjali.

Infezzjonijiet bl-*aspergillus* - effikaċja f'pazjenti b'aspergillosi bi pronjosi fqira

Voriconazole għandu attività fungicida *in vitro* kontra l-*Aspergillus* spp. L-effikaċja u l-vantaġġ għas-sopravivenza ta' voriconazole mqabbla ma' amphotericin B konvenzjonali fil-kura primarja ta' aspergillosi invażiva akuta kienu murija fi studju miftuħ tat-tip multicentre magħmul b'mod każwali f'277 pazjent immunokompromessi kkurati għal 12-il ġimgħa. Voriconazole ingħata ġol vina b'doża inizjali ta' 6 mg/kg kull 12 -il siegħa għall-ewwel 24 siegħa segwita minn doża ta' manteniment ta' 4 mg/kg kull 12 -il siegħa għal tal-anqas 7 ijiem. Wara, it-terapija setgħet tinbidel għal-formulazzjoni orali b'doża ta' 200 mg kull 12-il siegħa. It-terapija b'voriconazole IV damet għal medja ta' għaxart ijiem (medda ta' 2-85 ġurnata). Wara trattament b'voriconazole IV it-trattament b'voriconazole orali dam għal-medja ta' 76 jum (medda ta' 2-232 jum).

Intwera rispons globali sodisfaċenti (għajbien sħiħ jew parzjali tas-sinjali kollha tas-sintomi attribwibbli, anormalitajiet radjografici/bronkoskopici preżenti fil-linja bażi) fi 53% tal-pazjenti

kkurati b'voriconazole meta mqabbel mal-31% tal-pazjenti kkurati bil-komparatur. Ir-rata ta' sopravivenza ta' 84 jum għal voriconazole kienet statistikament notevolment oghla minn dik tal-komparatur u ntweraw vantaġġ klinikament u statistikament sinifikanti favur voriconazole kemm għaż-żmien sal-mewt kif ukoll għaż-żmien sat-twaqqif tal-kura minhabba tossiċità.

Dan l-istudju kkonferma sejbiet minn studju preċedenti, mfassal b'mod prospettiv fejn kien hemm eżitu pożittiv f'suġġetti b'fatturi ta' riskju għal pronjosi fqira, fosthom *graft versus host disease*, u b'mod partikolari, infezzjonijiet ċerebrali (normalment assoċjati ma' kważi 100% mortalità).

L-istudji kienu jinkludu aspergilloso ċerebrali, tas-sinus, pulmonari u mifruxa f'pazjenti bi trapjanti tal-mudullun u ta' organi solidi, tumuri ematoloġiċi, kanċer u AIDS.

Candidaemia f'pazjenti mhux newtrogeniċi.

L-effikaċja ta' voriconazole f'konfront mal-iskema ta' amphotericin B segwit bi fluconazole fil-kura primarja ta' candidaemia kienet murija fi studju komparattiv miftuh. Tliet mija u sebghin pazjent mhux newtrogeniku (ta' l fuq minn 12-il sena) b'candidaemia dokumentata kienu inkluzi fl-istudju, li minnhom 248 ġew ikkurati b'voriconazole. Disa' suġġetti fil-grupp ta' voriconazole u 5 fil-grupp ta' amphotericin B segwit bi fluconazole wkoll kellhom infezzjoni ppruvata b'mod mikoloġiku fit-tessut fond. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi kienu esklużi minn dan l-istudju. It-tul medjan tal-kura kien 15-il ġurnata fiż-żewġ gruppi ta' kura. Fl-analiżi primarja, rispons ta' suċċess kif stmat minn Kumitat ta' Valutazzjoni tad-Dejta (DRC - Data Review Committee) li ma kienx jaf xi prodott mediċinali intuża fl-istudju ġie mfisser bħala għajbien/titjib fis-sinjali u s-sintomi kliniċi kollha ta' l-infezzjoni bil-qerda ta' *Candida* mid-demm u t-tessut fond infettat 12-il ġimgha wara t-tmiem tat-terapija (EOT). Il-pazjenti li ma kellhomx valutazzjoni 12-il ġimgha wara l-EOT kienu magħduda li ma rnexxewx. F'din l-analiżi deher rispons ta' suċċess f'41% tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' kura.

F'analisi sekondarja, li użat valutazzjonijiet tad-DRC fl-aħħar punt taż-żmien valutabbli (EOT, 2, 6, jew 12-il ġimgha wara l-EOT) voriconazole u l-iskema ta' amphotericin B segwit bi fluconazole kellhom rata ta' rispons ta' suċċess ta' 65% u 71%, rispettivament.

Il-valutazzjoni ta' l-Investigatur ta' l-eżitu b'suċċess f'kull wieħed minn dawn il-punti taż-żmien hija murija fit-tabella li ġejja:

<i>Punt taż-żmien</i>	<i>Voriconazole</i> (N=248)	<i>Amphotericin B</i> → <i>fluconazole</i> (N=122)
EOT	178 (72 %)	88 (72 %)
ġimagħtejn wara EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 ġimghat wara EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12-il ġimgha wara EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

Infezzjonijiet refrattorji serji b'*Candida*

L-istudju kien jinkludi 55 pazjent b'infezzjonijiet refrattorji sistemiċi serji b'*Candida* (fosthom candidaemia, candidiasis imxerrda u invażiva oħra) fejn kura antifungali preċedenti, b'mod partikolari bi fluconazole, ma kinetx effettiva. Rispons ta' suċċess kien muri f'24 pazjent (15-il rispons sħiħ, 9 risponsi parzjali). Fi speċi mhux *albicans* reżistenti għal fluconazole, eżitu ta' suċċess kien muri fi 3/3 infezzjonijiet bil- *C. krusei* (risponsi sħaħ) u 6/8 infezzjonijiet bil- *C. glabrata* (5 risponsi sħaħ, rispons 1 parzjali). Id-dejta dwar l-effikaċja klinika kienet sostnuta b'dejta limitata dwar is-suxxettibilità.

Infezzjonijiet bi *Scedosporium* u *Fusarium*

Voriconazole ntweru li kien effettiv kontra l-patoġeni fungali rari li ġejjin:

Scedosporium spp

Rispons ta' suċċess għal terapija b'voriconazole kien muri f'16 (6 risponsi sħaħ, 10 parzjali) minn 28 pazjent b'infezzjoni ta' *S. apiospermum* u fi 2 (it-tnejn risponsi parzjali) minn 7 pazjenti b'infezzjoni ta' *S. prolificans*. Barra minn hekk, rispons ta' suċċess kien muri f'1 minn 3 pazjenti b'infezzjonijiet ikkawżati minn aktar minn organiżmu wieħed fosthom *Scedosporium* spp.

Fusarium spp

Sebġha (3 risponsi sħaħ, 3 parzjali) minn 17-il pazjent kienu kkurati b'suċċess b'voriconazole. Minn dawn is-7 pazjenti, 3 kellhom infezzjoni f'għajnejhom, 1 kellu infezzjoni tas-sinus, u 3 kellhom infezzjoni mifruxa. Erba' pazjenti oħra b'fusariosis kellhom infezzjoni ikkawżata minn diversi organiżmi; 2 minnhom kellhom eżitu ta' suċċess.

Il-maġġoranza tal-pazjenti li rċewew kura b'voriconazole għall-infezzjonijiet rari msemmija fuq kienu intolleranti għal, jew refrattorji għal, terapija antifungali preċedenti.

Profilassi Primarja ta' Infezzjonijiet Fungali Invażivi – Effikaċja f'riċevituri ta' HSCT mingħajr IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu sehħew fil-passat.

Voriconazole ġie mqabbel ma' itraconazole bhala profilassi primarja fi studju open-label, komparattiv, multicentriku, ta' riċevituri adulti u adolexxenti alloġeniċi ta' HSCT mingħajr IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu sehħew fil-passat. Is-suċċess ġie definit bhala l-abilità sabiex l-individwu jkompli bil-profilassi bil-medicina tal-istudju għal 100 jum wara HSCT (mingħajr ma jieqaf għal >14-il jum) u sopravivenza mingħajr ebda IFIs ikkonfermati jew li setgħu sehħew għal 180 jum wara HSCT. Il-grupp modifikat b'intenzjoni ta' trattament (MITT) kien jinkludi 465 riċevitur alloġeniku ta' HSCT fejn 45% tal-pazjenti kellhom AML. Mill-pazjenti kollha, 58% kienu sugġetti għal skemi ta' kundizzjonijiet majeloablattivi. Profilassi bil-medicina tal-istudju nbdiat immedjatament wara HSCT: 224 irċiew voriconazole u 241 irċiew itraconazole. Il-medjan tat-tul ta' żmien tal-profilassi bil-medicina tal-istudju kien ta' 96 jum għal voriconazole u 68 jum għal itraconazole fil-grupp MITT.

Ir-rati ta' suċċess u punti tat-tmiem sekondarji oħra qed jiġu pprezentati fit-tabella hawn taħt:

Punti tat-Tmiem tal-Istudju	Voriconazole N=224	Itraconazole N=241	Differenza fil- proporzjonijiet u l- intervall ta' kunfidenza ta' 95% (CI)	Valur P
Suċċess f'jum 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
Suċċess f'jum 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
Temmew mill-inqas 100 jum ta' profilassi bil-medicina tal-istudju	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
Baqgħu hajjin sa jum 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
IFIs żviluppatti ikkonfermati jew li setgħu sehħew sa jum 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
IFIs żviluppatti ikkonfermati jew li setgħu sehħew sa jum 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
IFIs żviluppatti ikkonfermati jew li setgħu sehħew waqt li l-individwu kien qed jieħu l-medicina tal-istudju	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* Punt tat-tmiem primarju tal-istudju

** Differenza fil-proporzjonijiet, 95% CI u valuri p miksuba wara aġġustament għall-għażla b'mod każwali

Ir-rata ta' IFIs li jiġu f'daqqa sa Jum 180 u l-punt tat-tmiem primarju tal-istudju, li hu Suċċess f'Jum 180, għal pazjenti b'AML u reġim kondizzjunarju majeloablattiv rispettivament, qed tiġi pprezentata fit-tabella hawn taht:

AML

Punti tat-tmiem tal-istudju	Voriconazole (N=98)	Itraconazole (N=109)	Differenza fil-proporzjonijiet u l-intervall ta' kunfidenza ta' 95% (CI)
IFIs li jiġu f'daqqa – Jum 180	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%) **
Suċċess f'Jum 180*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* Punt tat-tmiem primarju tal-istudju

** Użu ta' margini ta' 5%, tintwera li m'hemmx inferjorità

***Differenza fil-proporzjonijiet, 95% CI miksub wara aġġustament għall-għażla b'mod każwali

Reġim kondizzjunarju majeloablattiv

Punti tat-tmiem tal-istudju	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (N=143)	Differenza fil-proporzjonijiet u l-intervall ta' kunfidenza ta' 95% (CI)
IFIs li jiġu f'daqqa – Jum 180	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%) **
Suċċess f'Jum 180*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* Punt tat-tmiem primarju tal-istudju

** Bl-użu ta' margni ta' 5%, tintwera li m'hemmx inferjorità

*** Differenza fil-proporzjonijiet, 95% CI miksub wara aġġustament għall-għażla b'mod każwali

Profilassi Sekondarja ta' IFI – Effikaċja f'riċevituri ta' HSCT mingħajr IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu sehħew fil-passat

Voriconazole ġie investigat bħala profilassi sekondarja fi studju open-label, mhux komparattiv, multiċentriku, ta' riċevituri adulti alloġeniċi ta' HSCT mingħajr IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu sehħew fil-passat. Il-punt tat-tmiem primarju kien ir-rata ta' okkorrenza ta' IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu sehħew matul l-ewwel sena wara HSCT. Il-grupp MITT kien jinkludi 40 pazjent b'IFIs fil-passat, inklużi 31 b'aspergilloso, 5 b'candidiasis, u 4 b'IFI oħrajn. Il-medjan tat-tul ta' żmien tal-profilassi bil-medicina tal-istudju kien ta' 95.5 jum fil-grupp MITT.

IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu sehħew żviluppaw f'7.5% (3/40) tal-pazjenti matul l-ewwel sena wara HSCT, inklużi candidemija waħda, xedosporjozi waħda (it-tnejn kienu irkaduti minn IFIs fil-passat), u zigomikozi waħda. Ir-rata ta' sopravivenza f'Jum 180 kienet ta' 80.0% (32/40) u mas-sena kienet ta' 70.0% (28/40).

Tul tal-kura

F'testijiet kliniċi, 705 pazjent irċevew terapija b'voriconazole għal aktar minn 12-il ġimġha, b'164 pazjent jingħataw voriconazole għal aktar minn 6 xhur.

Popolazzjoni pedjatrika

Tlieta u hamsin pazjent li kellhom bejn sentejn u <18-il sena ġew ikkurati b'voriconazole f'żewġ provi kliniċi, multiċentriċi, mhux komparattivi, b'tikketta mikxufa, prospettivi. Studju minnhom irreġistraw għalih 31 pazjent b'aspergilloso invażiva (IA) possibbli, ipprovata jew probabbli, li 14-il pazjent minnhom kellhom IA pprovata jew probabbli u kienu inklużi fl-analizzjiet tal-effikaċja MITT. It-tieni studju rreġistraw għalih 22 pazjent b'kandidjażi invażiva li tinkludi kandidemija (ICC), u kandidjażi

esofageali (EC) li kienu jehtiegu terapija primarja jew ta' salvataġġ, li 17 minnhom kienu inklużi fl-analizzjiet tal-effikaċja MITT. Għal pazjenti b'IA, ir-rati ta' rispons globali fis-6 ġimgħa kienu 64.3% (9/14), ir-rata ta' rispons globali kienet ta' 40% (2/5) għal pazjenti li għandhom bejn sentejn u <12-il sena u ta' 77.8% (7/9) għal pazjenti li għandhom bejn 12 u <18-il sena. Għal pazjenti b'ICC, ir-rata ta' rispons globali f'EOT kienet ta' 85.7% (6/7) u għal pazjenti b'EC, ir-rata ta' rispons globali f'EOT kienet ta' 70% (7/10). Ir-rata ta' rispons globali (ICC u EC kkombinati flimkien) kienet ta' 88.9% (8/9) għal dawk li għandhom bejn sentejn u <12-il sena u 62.5% (5/8) għal dawk li għandhom bejn 12 u <18-il sena.

Studji kliniċi li eżaminaw l-intervall QT

Studju tat-tip *crossover* ta' doża waħda kkontrollat bil-plaċebo, magħmul b'mod każwali biex jiġi valutat l-effett fuq l-intervall QT ta' voluntiera b'saħħithom ġie mwettaq bi tliet dożi orali ta' voriconazole u ketoconazole. Iż-żidiet massimi medji aġġustati bil-plaċebo fil-QTc mil-linja bażika wara 800, 1200 u 1600 mg ta' voriconazole kienu 5.1, 4.8, u 8.2 msec, rispettivament u 7.0 msec għal ketoconazole 800 mg. L-ebda sugġett f'xi grupp ma kellu żieda fil-QTc ta' ≥ 60 msec mil-linja bażika. L-ebda sugġett ma esperjenza intervall li qabez il-limitu potenzjalment klinikament rilevanti ta' 500 msec.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Karatteristiċi farmakokinetiċi ġenerali

Il-farmakokinetika ta' voriconazole ġiet deskritta f'sugġetti b'saħħithom, popolazzjonijiet speċjali u pazjenti. Waqt amministrazzjoni orali ta' 20 mg jew 300 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum f'pazjenti fil-periklu ta' aspergillozi (l-aktar pazjenti b'neoplazmi malinnji ta' tessut limfatiku jew *haematopoietic*), il-karatteristiċi farmakokinetiċi osservati ta' assorbiment rapidu u konsistenti, akkumulazzjoni u farmakokinetika mhux lineari kienu jaqblu ma' dawk osservati f'sugġetti b'saħħithom.

Il-farmakokinetika ta' voriconazole mhix lineari minħabba s-saturazzjoni tal-metaboliżmu tiegħu. Kienet osservata żieda akbar minn proporzjonali fl-esponiment ma' doži akbar. Huwa stmat li, bħala medja, iż-żieda tad-doża orali minn 200 mg darbtejn kuljum għal 300 mg darbtejn kuljum twassal għal żieda ta' 2.5 drabi aktar fl-esponiment (AUC_τ). Id-doża orali ta' manteniment ta' 200 mg (jew 100 mg għall-pazjenti li l-piż tagħhom huwa anqas minn 40 kg) twassal għal espożizzjoni ta' voriconazole simili għal-dik ta' 3 mg/kg IV. Id-doża orali ta' manteniment ta' 300 mg (jew 150 mg għall-pazjenti li l-piż tagħhom huwa anqas minn 40 kg) twassal għal espożizzjoni simili għal dik ta' 4 mg/kg IV. Meta jiġu amministrati l-iskemi rrakkomandati tad-doża inizjali aktar qawwija fil-vina jew orali, konċentrazzjonijiet fil-plasma qrib l-istat stabbli jinkisbu fl-ewwel 24 siegħa tad-dożaġġ. Mingħajr id-doża inizjali aktar qawwija, isseħħ akkumulazzjoni waqt dożaġġ multiplu darbtejn kuljum b'konċentrazzjonijiet stabbli ta' voriconazole fil-plasma jinkisbu sa Jum 6 fil-maġġoranza tas-sugġetti.

Assorbiment

Voriconazole huwa assorbit malajr u kwazi kompletament wara amministrazzjoni orali, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plasma (C_{max}) jinkisbu siegħa sa saġhtejn wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta ta' voriconazole wara amministrazzjoni orali hija stmata għal 96 %. Meta doži multipli ta' voriconazole jiġu mogħtija ma' ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam, C_{max} u AUC_τ jitnaqqsu b'34 % u 24 %, rispettivament.

L-assorbiment ta' voriconazole mhux affettwat minn bidliet fil-pH gastriku.

Distribuzzjoni

Il-volum tad-distribuzzjoni f'qagħda stabbli għal voriconazole huwa stmat għal 4.6 L/kg, li jissuġġerixxi distribuzzjoni estensiva fit-tessuti. It-twaħħil mal-proteini tal-plasma huwa stmat għal 58%. Kampjuni tal-fluwidu ċerebrospinali minn tmien pazjenti fi programm ta' kompassjoni wrew

konċentrazzjonijiet rilevabbli ta' voriconazole fil-pazjenti kollha.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li voriconazole huwa metabolizzat mill-isoenzimi taċ-ċitokromu tal-fwied P450, CYP2C19, CYP2C9 U CYP3A4.

Il-varjabilità tal-farmakokinetika ta' voriconazole bejn individwi differenti hija għolja.

Studji *in vivo* indikaw li CYP2C19 huwa involut b'mod sinifikanti fil-metaboliżmu ta' voriconazole. Dan l-enzim jipprezenta polimorfizmu ġenetiku. Ngħidu aħna, 15-20 % tal-popolazzjonijiet Asjatiċi aktarx li jkunu metabolizzaturi ħżiena. Fil-każ tal-Kawkasi u s-Suwed il-prevalenza ta' metabolizzaturi ħżiena hija 3-5 %. Studji mwettqa fost suġġetti Kawkasi u Ġappuniżi b'saħħithom urew li l-metabolizzaturi ħżiena għandhom, bħala medja, esponiment għal voriconazole (AUC_{τ}) erba' darbiet oghla mill-metabolizzaturi omozigoti estensivi. Suġġetti li huma metabolizzaturi eterozigoti estensivi għandhom, bħala medja, esponiment għal voriconazole darbtejn oghla mill-metabolizzaturi emozigoti estensivi.

Il-metabolit prinċipali ta' voriconazole huwa l-ossidu N, li jammonta għal 72 % tal-metaboliti radjutikkettati li jiċċirkolaw fil-plasma. Dan il-metabolit għandu attività antifungali limitata u ma jikkontribwixxix għall-effikaċja globali ta' voriconazole.

Eliminazzjoni

Voriconazole jitneħħa permezz tal-metaboliżmu tal-fwied b'anqas minn 2 % tad-doża mneħħija ma tkunx modifikata fl-awrina.

Wara l-amministrazzjoni ta' doża radjutikkettata ta' voriconazole, madwar 80 % tar-radjuattività tiġi rkuprata fl-awrina wara dożar multiplu fil-vini u 83 % fl-awrina wara dożar multiplu orali. Il-biċċa l-kbira (>94 %) tar-radjuattività totali titneħħa fl-ewwel 96 siegħa kemm wara dożar orali kif ukoll wara doża fil-vini.

Il-*half life* terminali ta' voriconazole tiddependi fuq id-doża u hija madwar 6 sigħat b'doża ta' 200 mg (orali). Minħabba farmakokinetika mhux lineari, il-*half life* terminali mhix ta' siwi fit-tbassir ta' l-akkumulazzjoni jew tneħħija ta' voriconazole.

Farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti speċjali

Sess

Fi studju ta' doża multipla orali, C_{max} u AUC_{τ} għal nisa żgħażaġh b'saħħithom kienu 83 % u 113 % oghla, rispettivament, milli firgħiel żgħażaġh b'saħħithom (18-45 sena). Fl-istess studju, ma kinux osservati differenzi sinifikanti f' C_{max} u AUC_{τ} bejn irgħiel anzjani b'saħħithom u nisa anzjani b'saħħithom (≥ 65 sena).

Fil-programm kliniku, ma sar ebda aġġustament tad-doża fuq il-baži tas-sess. Il-profil tas-sigurtà u l-konċentrazzjonijiet fil-plasma osservati f'pazjenti rgħiel u nisa kienu simili. Għalhekk, mhux meħtieġ aġġustament tad-doża fuq il-baži tas-sess.

Anzjani

Fi studju ta' doża multipla orali l- C_{max} u AUC_{τ} firgħiel anzjani b'saħħithom (≥ 65 sena) kienu 61% u 86 % oghla, rispettivament, milli firgħiel żgħażaġh b'saħħithom (18-45 sena). Ma kinux osservati differenzi sinifikanti f' C_{max} u AUC_{τ} bejn nisa anzjani b'saħħithom (≥ 65 sena) u nisa żgħażaġh b'saħħithom (18-45 sena).

Fil-istudji terapewtiċi ma sar ebda aġġustament tad-doża fuq il-baži ta' l-età. Kienet osservata relazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plasma u l-età. Il-profil tas-sigurtà ta' voriconazole f'pazjenti żgħażaġh u anzjani kien simili u, għalhekk, mhux meħtieġ aġġustament tad-doża għall-anzjani (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doži rakkomandati fil-pazjenti tfal u adoloxxenti huma bbażati fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta miksuba minn 112 pazjenti immunokompromessi tfal fl-etajiet ta' 2 sa <12-il sena u 26 pazjenti adoloxxenti immunokompromessi fl-etajiet ta' 12 sa <17-il sena. Doži multipli fil-vina ta' 3, 4, 6, 7 u 8 mg/kg darbtejn kuljum u doži multipli orali (bl-użu tat-trab għas-suspensjoni orali) ta' 4 mg/kg, 6 mg/kg, u 200 mg darbtejn kuljum kienu evalwati fi 3 studji farmakokinetiċi f'pazjenti tfal. Doži inizjali fil-vina aktar qawwija ta' 6 mg/kg darbtejn kuljum fl-ewwel ġurnata segwiti minn doża fil-vina ta' 4 mg/kg darbtejn kuljum u pilloli li jittieħdu mil-ħalq ta' 300 mg kienu evalwati fi studju farmakokinetiku wieħed fl-adoloxxenti. Kienet osservata varjabilità akbar bejn persuna u oħra fil-pazjenti tfal meta mqabbla mal-adulti.

Paragun tad-dejta farmakokinetika fit-tfal u fl-adulti indika li l-esponiment totali (AUC_{τ}) mbassar fit-tfal wara amministrazzjoni ta' doża inizjali fil-vina aktar qawwija ta' 9 mg/kg kien kumparabbli ma' dak tal-adulti wara amministrazzjoni ta' doża inizjali fil-vina aktar qawwija ta' 6 mg/kg. L-esponimenti totali mbassra fit-tfal wara doži ta' manteniment fil-vina ta' 4 u 8 mg/kg darbtejn kuljum kienu kumparabbli ma' dawk tal-adulti wara doži fil-vina ta' 3 u 4 mg/kg darbtejn kuljum, rispettivament. L-esponiment totali mbassar fit-tfal wara doża ta' manteniment orali ta' 9 mg/kg (massimu ta' 350 mg) darbtejn kuljum kien kumparabbli ma' dak fl-adulti wara doża orali ta' 200 mg darbtejn kuljum. Doża fil-vina ta' 8 mg/kg ser tagħti esponiment ta' voriconazole ta' bejn wieħed u ieħor darbtejn aktar mid-doża orali ta' 9 mg/kg.

Doża ta' manteniment fil-vina relattivament aktar għolja fil-pazjenti tfal milli fl-adulti, tirrifletti kapaċità akbar tat-tneħħija fil-pazjenti tfal minħabba proporzjon akbar tal-massa tal-fwied meta mqabbel mal-mass tal-ġisem. Il-bijodisponibilità orali tista', madankollu, tkun limitata f'pazjenti tfal b'assorbiment hażin u piż baxx ħafna tal-ġisem għall-età tagħhom. F'dak il-każ, huwa rakkomandat li voriconazole jingħata fil-vina.

Fil-maġġoranza tal-pazjenti adoloxxenti, l-esponimenti ta' voriconazole kienu kumparabbli ma' dawk tal-adulti li qed jirċievu l-istess skemi tad-dożaġġ. Madankollu, esponiment aktar baxx ta' voriconazole kien osservat f'xi adoloxxenti żgħar bil-piż tal-ġisem baxx meta kkumparat ma' dak tal-adulti. Probabilment dawn il-suġġetti jimmetabolizzaw voriconazole b'mod aktar simili tat-tfal milli dak tal-adulti. Fuq baži tal-analiżi farmakokinetika, adoloxxenti ta' bejn 12 u 14-il sena li jiżnu anqas minn 50 kg għandhom jingħataw doži bħal dawk tat-tfal (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Fi studju ta' doża waħda orali (200 mg) f'suġġetti b'funzjoni normali tal-kliewi u indeboliment ħafif (tneħħija ta' krejatinina 41-60 ml/min) għal sever (tneħħija ta' krejatinina <20 ml/min) tal-kliewi, il-farmakokinetika ta' voriconazole ma kinetx affettwata b'mod sinifikanti mill-indeboliment tal-kliewi. It-tqabbid ta' voriconazole mal-proteini tal-plasma kien simili f'suġġetti bi gradi differenti ta' indeboliment tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Wara doża waħda orali (200 mg), AUC kien 233 % oġhla f'suġġetti b'ċirrozi tal-fwied ħafifa għal moderata (Child-Pugh A u B) meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. It-tqabbid ta' voriconazole mal-proteini tad-demem ma kienx affettwat minn funzjoni indebolita tal-fwied.

Fi studju ta' doża multipla orali, AUC_{τ} kien simili f'suġġetti b'ċirrozi tal-fwied moderata (Child-Pugh B) mogħtija doża ta' manteniment ta' 100 mg darbtejn kuljum u suġġetti b'funzjoni normali tal-fwied mogħtija 200 mg darbtejn kuljum. Mhux disponibbli tagħrif farmakokinetiku għal pazjenti b'ċirrozi tal-fwied severa (Child-Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji ta' doża ripetuta dwar it-tossiċità b'voriconazole indikaw il-fwied bħala l-organu fil-mira. Epatotossiċità nstabt f'esponimenti tal-plasma simili għal dawk miksuba f'doži terapewtiċi fin-nies, l-istess bħal aġenti antifungali oħra. Fil-firien, grieden u klieb, voriconazole kkawża wkoll bidliet adrenali minimi. Studji konvenzjonali tal-farmakoloġija tas-sigurtà, ġenotossiċità jew potenzjal karcinoġeniku ma kixfux periklu speċjali għan-nies.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni, voriconazole ntwera li huwa teratoġeniku fil-firien u embrijutossiku fil-fniek f'esponimenti sistemici ugwali għal dawk miksuba fin-nies b'doži terapewtiċi. Fl-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien f'esponimenti aktar baxxi minn dawk miksuba fin-nies b'doži terapewtiċi, voriconazole tawwal iż-żmien tat-tqala u l-ħlas u kkawża distoċja bil-mewt konsegwenti ta' l-omm u sopravivenza mnaqqsa wara t-twelid tal-frieħ. L-effetti fuq it-twelid probabbli huma medjati minn mekkaniżmi speċifiċi għall-ispeċi, li jinkludu t-tnaqqis tal-livelli ta' oestradiol, u huma konsistenti ma' dawk osservati b'aġenti antifungali oħra azoli. Amministrazzjoni ta' voriconazole ma wasslet għall-ebda effett negattiv fuq il-fertilità fi grieden irġiel jew nisa f'esponimenti simili għal dawk li nkisbu mill-bnedmin f'doži terapewtiċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Pregelatinised starch
Croscarmellose sodium
Povidone
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Triacetin

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Blister tal-PVC / Aluminium f'pakketti ta' 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 jew 100 pillola miksija b'rita jew doża waħda

Blister tal-PVC / Aluminium f'daqsijiet ta' pakketti ta' 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 jew 100x1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/13/835/001-009,
EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/13/835/010-018,
EU/1/13/835/025-030

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Mejju 2013
Data tal-aħhar tiġdid: Id-8 ta' Frar 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju**
 - Professionist fil-Qasam Mediku (HCP): Fuljett b'Mistoqsijiet u Twegibiet dwar il-Fototossicità, SCC u Tossicità tal-Fwied;

- Jagħti parir lil HCPs dwar ir-riskji ta' fototossicità, SCC tal-ġilda u tossicità tal-fwied assoċjati mal-użu ta' voriconazole.
 - Jipprovi lil HCPs b'rakkomandazzjonijiet kurrenti biex jimmonitorjaw u jimmaniġġjaw dawn ir-riskji.
 - Ifakkar lil HCPs dwar l-użu tal-HCP Checklist u l- Kartuna ta' twissija għal-Pazjent u kif jinkisbu kopji addizzjonali.
- Checklist tal-Professjonist fil-Qasam Mediku (HCP) għal Fototossicità, SCC u Tossicità tal-Fwied
 - Ifakkar lil HCPs dwar ir-riskji ta' fototossicità, SCC tal-ġilda u epatotossicità rrapportati bl-użu ta' voriconazole.
 - Jipprovi lil HCPs b'rakkomandazzjonijiet kurrenti biex jimmonitorjaw u jimmaniġġjaw dawn ir-riskji.
 - Ifakkar lil HCPs biex jiddiskutu mal-pazjent/il-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent dwar ir-riskji ta' fototossicità/SCC tal-ġilda u tossicità tal-fwied, x'għandek tinnota, kif u meta tfittex attenzjoni immedjata.
 - Ifakkar lil HCPs biex jipprovi l-pazjent b' Kartuna ta' twissija għal-Pazjent.
- Kartuna ta' twissija għal-Pazjent għal Fototossicità u SCC:
 - Ifakkar lil pazjenti dwar ir-riskju ta' fototossicità u SCC tal-ġilda.
 - Ifakkar lil pazjenti meta u kif għandhom jirrapportaw sinjali u sintomi rilevanti ta' fototossicità u kanċer tal-ġilda.
 - Ifakkar lil pazjenti biex jieħdu passi biex jimminimizzaw ir-riskju ta' reazzjonijiet tal-ġilda u SCC tal-ġilda (billi jevitaw esponiment għal xemx diretta, l-użu ta' sunscreen u lbies protettiv) u biex jinfurmaw lil HCPs jekk jesperjenzaw anormalitajiet rilevanti tal-ġilda.

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (Pakkett b'folji għal pilloli miksija b'rita ta' 50 mg – Pakkett ta' 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksijin b'rita
Voriconazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg ta' voriconazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

2 pilloli miksija b'rita
10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
50 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
10x1 pillola miksija b'rita
14x1 pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
56x1 pillola miksija b'rita
100x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehedmill-ħalq.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQXMIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqxmit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/835/001 2 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/002 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/003 14 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/004 20 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/005 28 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/006 30 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/007 50 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/008 56 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/009 100 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/019 10x1 pillola miksija b'rita
EU/1/13/835/020 14x1 pillola miksija b'rita
EU/1/13/835/021 28x1 pillola miksija b'rita
EU/1/13/835/022 30x1 pillola miksija b'rita
EU/1/13/835/023 56x1 pillola miksija b'rita
EU/1/13/835/024 100x1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Voriconazole Accord #50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI

Folja (Folja tal-fojl ghal pilloli miksija b'rita ta' 50 (il-pakketti kollha b'folji))

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksijin b'rita
Voriconazole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (Pakkett b'folji għal pilloli miksija b'rita ta' 200 mg – Pakkett ta' 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksijin b'rita
Voriconazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg ta' voriconazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

2 pilloli miksijin b'rita
10 pilloli miksijin b'rita
14-il pillola miksijin b'rita
20 pillola miksijin b'rita
28 pillola miksijin b'rita
30 pillola miksijin b'rita
50 pillola miksijin b'rita
56 pillola miksija b'rita
100 pillola miksijin b'rita
10x1 pillola miksija b'rita
14x1 pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
56x1 pillola miksija b'rita
100x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/835/010 2 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/011 10 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/012 14 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/013 20 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/014 28 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/015 30 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/016 50 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/017 56 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/018 100 pilloli miksija b'rita
EU/1/13/835/025 10x1 pillola miksija b'rita
EU/1/13/835/026 14x1 pillola miksija b'rita
EU/1/13/835/027 28x1 pillola miksija b'rita
EU/1/13/835/028 30x1 pillola miksija b'rita
EU/1/13/835/029 56x1 pillola miksija b'rita
EU/1/13/835/030 100x1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Voriconazole Accord #200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI

Folja (Folja tal-fojl ghal pilloli miksija b'rita ta' 200 mg (il-pakketti kollha b'folji))

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksijin b'rita
Voriconazole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksijin b'rita Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksijin b'rita Voriconazole

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tieġu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet preskritta lilek biss. Tagħtihiex lil haddiehor. Tista' tagħmlilhomil-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. (Ara sezzjoni 4).

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Voriconazole Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieġu Voriconazole Accord
3. Kif għandek tieġu Voriconazole Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Voriconazole Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Voriconazole Accord u għalxiex jintuża

Voriconazole Accord fih is-sustanza attiva voriconazole. Voriconazole Accord huwa mediċina antifungali. Huwa jaħdem billi joqtol jew iwaqqaf it-tkabbir tal-fungi li jikkawżaw l-infezzjonijiet.

Huwa jintuża għat-trattament tal-pazjenti (adulti u tfal li għandhom aktar minn sentejn) li għandhom:

- aspergillosis invażiva (tip ta' infezzjoni fungali b'*Aspergillus sp*),
- candidaemia (tip ieħor ta' infezzjoni fungali minħabba *Candida sp*) f'pazjenti li m'għandhomx newtropsenja (pazjenti li m'għandhomx għadd ta' ċelloli bojod tad-demem baxx mhux normali),
- infezzjonijiet invażivi serji ta' *Candida sp*. fejn il-fungus huwa reżistenti għal fluconazole (mediċina antifungali oħra),
- infezzjonijiet fungali serji kkawżati minn *Scedosporium spp.* u *Fusarium spp.* (żewġ speċi differenti ta' fungus).

Voriconazole Accord huwa maħsub għal pazjenti b'infezzjonijiet fungali li qed immorru għall-aġġar, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.

Prevenzjoni ta' infezzjonijiet fungali f'pazjenti li jkunu ngħataw trapjant tal-mudullun u li jkunu f'riskju għoli.

Dan il-prodott għandu jittieħed biss taħt is-supervizjoni ta' tabib.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieġu Voriconazole Accord

Tihux Voriconazole Accord:

Jekk inti allergiku għal voriconazole jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Huwa importanti hafna li tinforma lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk qiegħedtiehu jew hađt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta, jew mediċini erbali.

Il-mediċini fil-lista segwenti m'għandhomx jittieħdu waqt il-kura tiegħek b'Voriconazole Accord:

- Terfenadine (użat għal allergija)
- Astemizole (użat għal allergija)
- Cisapride (użat għal problemi ta' l-istonku)
- Pimozide (użat għall-kura ta' mard mentali)
- Quinidine (użat għaltahbit tal-qalb irregolari)
- Ivabradine (użat għal sintomi ta' insuffiċjenza kronika tal-qalb)
- Rifampicin (użat għall-kura tat-tuberkulozi)
- Efavirenz (użat għall-kura tal-HIV) f'doži ta' 400 mg u aktar darba kuljum
- Carbamazepine (użat għall-kura ta' attackki ta' puplesija)
- Phenobarbital (użat għal nuqqas ta' rqađ sever u attackki ta' puplesija)
- Alkaloidi ta' l-ergotina (e.g., ergotamine, dihydroergotamine; użati għall-emigranja)
- Sirolimus (użat f'pazjenti tat-trapjanti)
- Ritonavir (użat għall-kura ta' l-HIV) f'doži ta' 400 mg u aktar darbtejn kuljum
- St. John's Wort (fexfiex) (suppliment erbali)
- Naloxegol (użat biex jittratta stitikezza kkawżata speċifikament minn mediċini tal-uġiġħ, imsejha opjojdi, (eż., morfina, oxycodone, fentanyl, tramadol, kodeina))
- Tolvaptan (użat biex jittratta iponatremija (livelli baxxi ta' sodium fid-demmm tiegħek) jew biex idewwem it-tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti b'marda poliċistika tal-kliewi)
- Lurasidone (użat biex jittratta d-dipressjoni)
- Venetoclax (użat għat-trattament ta' pazjenti b'lewkimja linfocitika kronika-CLL)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Voriconazole Accord:

- jekk kellek reazzjoni allergika għal azoli oħrajn.
- jekk għandek, jew xi darba kellek mard tal-fwied. Jekk għandek mard tal-fwied, it-tabib tiegħek jista' jordnalek doża aktar baxxa ta' Voriconazole Accord. It-tabib tiegħek għandu wkoll jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tiegħek waqt li tkun qed tiġi kkurat/a b'Voriconazole Accord billi jagħmillek testijiet tad-demmm.
- jekk huwa magħruf li għandek kardjomijopatiya, tahbit irregolari tal-qalb, tahbit tal-qalb bil-mod jew anormalità ta' l-elettrokardjogramma (ECG) imsejha 'sindrome tal-QTc twil'.

Għandek tevita d-dawl tax-xemx u esponiment għax-xemx waqt li qed tingħata l-kura. Importanti li tgħatti il-partijiet tal-ġilda esposti għax-xemx u li tuża skrin biex jipproteġik mix-xemxb'ċans tajjeb ta' protezzjoni kontra x-xemx (SPF - sun protection factor), billi jista' jkun hemm sensitività akbar tal-ġilda għar-raġġi UV tax-xemx. Dawn il-prekawzjonijiet japplikaw ukoll għat-tfal.

Waqt li tkun qed tingħata kura b'Voriconazole Accord:

- għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa
 - ħruq mix-xemx
 - raxx sever tal-ġilda jew infafet
 - uġiġħ fl-għadam.

Jekk tiżviluppa disturbi tal-ġilda kif deskritt hawn fuq, it-tabib tiegħek jista' jirreferik għand dermatologu, li wara konsultazzjoni jista' jiddeċiedi li jkun importanti għalik li tibqa' tmur għandu fuq bażi regolari. Hemm possibbiltà zġhira li jista' jiżviluppa kanċer tal-ġilda bl-użu fit-tul ta' Voriconazole Accord.

Jekk tiżviluppa sinjali ta' "insuffiċjenza adrenali" fejn il-glandoli adrenali ma jipproduċux ammonti adegwati ta' ċerti ormoni ta' steroidi bħal cortisol li jistgħu jwasslu għal sintomi bħal: gheja kronika

jew li ddum, dgħufija fil-muskoli, telf ta' aptit, telf fil-piż, uġiġ addominali, jekk joghġbok għid lit-tabib tiegħek.

Jekk tiżviluppa sinjali ta' "sindrome ta' Cushing" fejn il-ġisem jipproduci wisq mill-ormon cortisol li jista' jwassal għal sintomi bħal: zieda fil-piż, boċċa bix-xaħam bejn l-ispallejn, wiċċ fit-tond, tiskura l-ġilda fuq l-istonku tiegħek, il-ġilda fuq il-koxox, is-sider, u d-dirġhajn tirqaq, titbengel malajr, zokkor għoli fid-demm, tkabbir ta' xagħar eċċessiv, għaraq eċċessiv, jekk joghġbok għid lit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek għandu jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tiegħek billi jagħmillek testijiet tad-demm.

Tfal u adolexxenti

Voriconazole Accord m'għandux jingħata lit-tfal ta' anqas minn sentejn.

Mediċini oħra u Voriconazole Accord

Jekk joghġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Ċerti mediċini, meta jittieħdu fl-istess hin ma' Voriconazole Accord, jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Voriconazole Accord jew Voriconazole Accord jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu l-mediċina li ġejja, billi jekk ikun possibbli għandha tiġi evitata kura b'Voriconazole Accord fl-istess hin:

- Ritonavir (użat għall-kura ta' l-HIV) f'doża ta' 100 mg u aktar darbtejn kuljum
- Glasdegib (użat għall-kura tal-kanċer) – jekk għandek bżonn tuża ż-żewġ mediċini, it-tabib tiegħek se jimmonitorja r-ritmu tal-qalb tiegħek b'mod frekwenti

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn iż-żewġ mediċini li ġejjin, billi jekk ikun possibbli għandha tiġi evitata kura b'Voriconazole Accord fl-istess hin, u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' voriconazole:

- Rifabutin (użat għall-kura tat-tuberkulosi). Jekk diġa' qed tiġi ikkurat/a b'Rifabutin l-għadd tad-demm tiegħek u l-effetti sekondarji għal rifabutin iridu jiġu mmonitorjati.
- Phenytoin (użat għall-kura ta' l-epilessija). Jekk diġa' qed tiġi kkurat/a b'phenytoin il-koncentrazzjoni ta' phenytoin fid-demm tiegħek trid tiġi mmonitorjata matul il-kura tiegħek b'Voriconazole Accord u d-doża tiegħek tista' tiġi aġġustata.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin, billi jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża jew monitoraġġ sabiex jiġi aċċertat li l-mediċini u/jew Voriconazole Accord ikunu għadhom qed ikollhom l-effett mixtieġ:

- Warfarin u sustanzi oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm (p.e., phenprocoumon, acenocoumarol; użati biex jirritardjaw it-tagħqid tad-demm)
- Ciclosporin (użat f'pazjenti tat-trapjanti)
- Tacrolimus (użat f'pazjenti tat-trapjanti)
- Sulfonylureas (p.e., tolbutamide, glipizide, u glyburide) (użati għad-dijabete)
- Statins (p.e., atorvastatin, simvastatin) (użati biex ibaxxu l-kolesterol)
- Benzodiazepines (p.e., midazolam, triazolam) (użati għal nuqqas ta' rqaq sever u stress)
- Omeprazole (użat għall-kura ta' l-ulċeri)
- Kontraċettivi orali (jekk tieħu Voriconazole Accord waqt li tkun qed tuża kontraċettivi orali, jista' jkollok effetti mhux mixtieġa bħal dardir u disturbi mestrwali)
- Alkaloidi vinka (p.e., vincristine u vinblastine) (użati fil-kura tal-kanċer)
- Inibituri tat-tirożina kinażi (eż., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (użat għall-kura tal-kanċer)
- Tretinoin (użat għall-kura tal-lewkimja)

- Indinavir u inibituri oħra tal-protease ta' l-HIV (użati għall-kura ta' l-HIV)
- *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (p.e., efavirenz, delavirdine, nevirapine) (użati għall-kura ta' l-HIV) (ċerti dożi ta' efavirenz MHUX suppost jittiehdu fl-istess hin ma voriconazole)
- Methadone (użat għat-trattament tal-vizzju tat-teħid ta' l-eroina)
- Alfentanil u fentanyl u opiates oħra li jaħdmu fuq qasir żmien bħal sulfentanil (medicini kontra l-uġiegh li jintużaw għal proċeduri kirurġiċi)
- Oxycodone u opiates oħra li jaħdmu fuq tul ta' żmien bħal hydrocodone (użati kontra l-uġiegh moderat u sever)
- Medicini anti-infjammatorji non-sterojdali (e.ż. ibuprofen, diclofenac) (użati kontra l-uġiegh u infjammazzjoni)
- Fluconazole (użat għal infezzjonijiet fungali)
- Everolimus (użat għal trattament ta' kancer avanzat fil-kliewi u f'pazjenti bi trapjanti).
- Letemovir (użat għall-prevenzjoni tal-marda ta' ċitomegalovirus (CMV) wara trapjant tal-mudullun)
- Ivacaftor: użat għat-trattament ta' fibrozi ċistika
- Flucloxacillin (antibijotiku użat kontra infezzjonijiet batteriċi)

Tqala u treddigh

Voriconazole Accord m'għandux jittiehed waqt it-tqala, sakemm ma jkunx indikat mit-tabib tiegħek. Għandha tintuża kontraċezzjoni effettiva fin-nisa li jistgħu jinqabdu tqal. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinqabad tqila waqt li tkun qiegħda tiegħu Voriconazole Accord.

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Voriconazole Accord jista' jikkawża vista m'ajpra jew sensitività skomda għad-dawl. Issuqx jew thaddem għodod jew magni waqt li tkun affettwat. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza dan.

Voriconazole Accord fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek xi intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħu Voriconazole Accord.

Voriconazole Accord fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola ta' 50 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola ta' 200 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiegħu Voriconazole Accord

Dejjem għandek tiegħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek jistabbilixxi d-doża tiegħek skont il-piż u t-tip ta' infezzjoni li għandek. Id-doża rrakkomandata għall-adulti (inkluż pazjenti anzjani) hija kif ġej:

	Pilloli	
	Pazjenti li jiżnu 40 kg u aktar	Pazjenti li jiżnu anqas minn 40 kg
Doża għall-ewwel 24 siegħa		

(Doża inizjali aktar qawwija)	400 mg kull 12-il siegħa għall-ewwel 24 siegħa	200 mg kull 12-il siegħa għall-ewwel 24 siegħa
Doża wara l-ewwel 24 siegħa (Doża ta' Manteniment)	200 mg darbtejn kuljum	100 mg darbtejn kuljum

Skont ir-rispons tiegħekgħall-kura, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża tiegħek tal-ġurnata għal 300 mg darbtejn kuljum.

It-tabib jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża jekk inti jkollok ċirrozi hafifgħal moderata.

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Id-doża rrakkomandatagħat-tfal u teenagers hija kif ġej:

	Pilloli	
	Tfal minn 2 sa anqas minn 12-il sena u teenagers ta' bejn 12 u 14-il sena li jiżnu anqas minn 50 kg	Teenagers ta' bejn 12 u 14-il sena li jiżnu 50 kg jew aktar; u t-teenagers kollha ta' aktar minn 14-il sena
Doża għall-ewwel 24 siegħa (Doża inizjali aktar qawwija)	It-trattament tiegħek ser jinbeda b'infużjoni	400 mg kull 12-il siegħa għall-ewwel 24 siegħa
Doża wara l-ewwel 24 siegħa (Doża ta' Manteniment)	9 mg/kg darbtejn kuljum (doża massima ta' 350 mg darbtejn kuljum)	200 mg darbtejn kuljum

Skont ir-rispons tiegħekgħall-kura, it-tabib jista' jżid id-doża tiegħek tal-ġurnata.

- Il-pilloli għandhom jingħataw biss jekk it-tifel/tifla jkunu kapaci jibilgħuhom.

Hu l-pillola tiegħek mill-anqas siegħa qabel, jew siegħa wara ikla. Ibla' l-pillola shiha bi ftit ilma.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiehdu Voriconazole Accord għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet fungali, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament Voriconazole Accord jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw effetti sekondarji assoċjati mat-trattament.

Jekk tuża Voriconazole Accord aktar milli suppost

Jekk tiehu pilloli aktar milli ordnat (jew jekk xi hadd ieħor jiehu l-pilloli tiegħek) għandek tfittex parir mediku jew tmur fid-dipartiment ta' l-emergenz ta' l-eqreb spatar immedjatament. Hu miegħek il-kaxxa tal-pilloli Voriconazole Accord tiegħek. Tista' tespejzenza intolleranza mhux normali għad-dawl bħala riżultat li tkun hadt aktar Voriconazole Accord milli suppost.

Jekk tinsa tiehu Voriconazole Accord

Huwa importanti li tiehu l-pilloli Voriconazole Accord tiegħek regolarment fl-istess hin kuljum. Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża tiegħek li jmiss meta dovut. Tihux doża doppja biex tpatti għad-doża li nsejt.

Jekk tieqaf tiehu Voriconazole Accord

Ġie ppruvat li t-teħid tad-dozi kollha fil-hinijiet xierqa jista' jżid l-effikaċja tal-mediċina tiegħek b'mod sinifikanti. Għalhekk sakemm it-tabib tiegħek ma jordnalekx biex twaqqaf il-kura, huwa importanti li tkompli tiegħu Voriconazole Accord sewwa, kif deskritt fuq.

Ibqa' hu Voriconazole Accord sakem it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Twaqqafx it-trattament kmieni għax l-infezzjoni tkun għadha m'għaddietlekx. Pazjenti li għandhom is-sistema immunitarja dgħajfa, jew dawk b'infezzjonijiet diffiċli, jista' jkollom bżonn trattament aktar fit-tul sabiex l-infezzjoni ma tergax tfeġġ.

Meta l-kura b'Voriconazole Accord tiġi mwaqqfa mit-tabib tiegħek inti m'għandek tesperjenza ebda effetti.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikun hemm xi effetti sekondarji, il-biċċa l-kbira tagħhom aktarx li jkunu żgħar u temporanji. Madankollu, xi wħudjistgħu jkunu serji u jeħtieġu attenzjoni medika.

Effetti sekondarji serji – Tihux Voriconazole Accord u kellem tabib immedjatament

- Raxx
- Suffejra;
- Bidla fit-testijiet tad-demem jew tal-funzjoni tal-fwied
- Pankreatite

Effetti sekondarji oħra

Komuni ħafna: li jistgħu jeffetwaw sa 1 kull 10 pazjenti

- Indeboliment viżiv (tibdil fil-vista li jinkludi vista mċajpra, tibdil fil-kulur viżiv, intolleranza mhux normali għal perċezzjoni viżiva tad-dawl, problemi fir-rikonoxximent tal-kuluri, disturbi fl-għajnejn, viżjoni halo, ma tibqax tara bil-lejl, viżjoni bħal waqt tbandil, tara xrar, sensazzjoni viżiva, tnaqqis fl-akutezza viżiva, luminożità viżiva, telf ta' parti mill-kamp viżiv tas-soltu, tara tikek quddiem għajnejk)
- Deni
- Raxx
- Dardir, rimettar, dijarea
- Uġiġħ ta' ras
- Nefħa ta' l-estremitajiet
- Uġiġħ fl-istonku
- Diffikultajiet biex tieħu n-nifs
- Żieda fl-enzimi fil-fwied

Komuni: li jistgħu jeffetwaw sa persuna 1 minn kull 10

- Infjammazzjoni tas-sinus, infjammazzjoni tal-ħanek, kesħa, indeboliment
- Ammonti baxxi ta' xi tip, inklużi qawwija, ta' ċelloli ħomor (xi drabi relatati mas-sistema immuni) u /jew bojod (xi drabi bid-deni) tad-demem, ammonti baxxi ta' ċelluli msejħa pjastrini li jgħinu lid-demem biex jagħqad
- Livell baxx ta' zokkor fid-demem, livell baxx ta' potassium fid-demem, livell baxx ta' sodium fid-demem
- Ansjetà, depressjoni, konfużjoni, aġitazzjoni, ma tkunx tista' torqod, alluċinazzjonijiet

- Aċċessjonijiet, roġha jew movimenti tal-muskoli mhux ikkontrollati, tnevmim jew sensazzjonijiet mhux normali tal-ġilda, żieda fit-ton tal-muskoli, nġhas, sturdament
- Ħruġ ta' demm fl-ġhajnejn
- Problemi fir-ritmu tal-qalb li jinkludu taħbit tal-qalb mgħaġġel ħafna, taħbit tal-qalb bil-mod ħafna, ħass ħażin, pressjoni tad-demm baxxa, infjammazzjoni ta' vina (li tista' tkun assoċjata mal-ħolqien ta' embolu)
- Diffikultà akuta biex tieħu nifs, uġiġħ tas-sider, nefha tal-wiċċ (ħalq, xufftejn u madwar l-ġhajnejn), akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmuni
- Stitikezza, indigestjoni, infjammazzjoni tax-xufftejn
- Suffeġra, infjammazzjoni tal-fwied u ħsara fil-fwied
- Raxx tal-ġilda li jista' jwassal għal infafet severi u tqaxxir tal-ġilda ikkaratterizzat minn parti ċatta u ħamra fuq il-ġilda li tkun miksija b'ħafas żgħir konfluwenti, ħmura tal-ġilda.
- Ħakk
- Twaqqiġħ tax-xaġħar
- Uġiġħ tad-dahar
- Insuffiċjenza tal-kliewi, demm fl-awrina, bidliet fit-testijiet tal-funzjoni tal-kliewi

Mhux komuni: jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 minn kull 100

- Sintomi qishom tal-influenza, irritazzjoni u infjamazzjoni tal-passaġġ gastrointestinali, infjammazzjoni tas-sistema gastrointestinali li tikkawża dijarea assoċjata mal-antibijotiċi, infjammazzjoni tal-vini limfatiċi
- Infjammazzjoni tat-tessut irqiġ li jiksi l-ħajt intern taż-żaqq u jiksi l-organi addominali
- Tkabbir tal-glandola limfatika (xi kultant bl-uġiġħ), insuffiċjenza tal-mudullun, żieda fl-eosinofili
- Funzjoni depressa tal-glandola adrenali, glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed
- Funzjoni mhux normali tal-moħħ, sintomi qishom tal-marda ta' Parkinson, ferita fin-nervaturi li tirriżulta fi tmewwit, uġiġħ, tnevmim jew ħruq fl-idejn jew fis-saqajn
- Problemi bil-bilanċ jew koordinazzjoni
- Nefha tal-moħħ
- Tara doppju, kundizzjonijiet serji tal-ġhajnejn li jinkludu: uġiġħ u infjammazzjoni ta' l-ġhajnejn u tal-kpiepel ta' l-ġhajnejn, moviment mhux normali tal-ġhajnejn, ħsara lin-nervaturi tal-ġhajnejn li tirriżulta f'indeboliment tal-vista, nefha fid-disk tal-ġhajnejn Sensittività mnaqqsa għall-mess
- Sens anormali tat-togħma
- Diffikultajiet fis-smiġħ, tisfir fil-widnejn, sturdament
- Infjammazzjoni ta' ċerti organi interni - il-frixa u d-duwodenu, nefha u infjammazzjoni tal-ilsien
- Fwied akbar, insuffiċjenza tal-fwied, mard tal-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara
- Infjammazzjoni fil-ġogi, infjammazzjoni tal-vini taħt il-ġilda (li tista' tiġi assoċjata mal-formazzjoni ta' embolu tad-demm)
- Infjammazzjoni tal-kliewi, proteini fl-awrina, ħsara fil-kliewi
- Rata mgħaġġla ħafna ta' taħbit tal-qalb jew il-qalb tiflef xi taħbit, xi kultant b'impulsi elettriċi erratiċi
- Elettrokardjogramm (ECG) anormali
- Żieda fil-livell ta' kolesterol fid-demm, żieda fil-livell ta' urea fid-demm
- Reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (xi kultant severi), li jinkludu kundizzjoni tal-ġilda ta' periklu għall-ħajja li tikkawża bzieżaq u selhiet bl-uġiġħ fil-ġilda u fil-membrani mukużi, speċjalment fil-ħalq urtikarja, ħruq mix-xemx jew reazzjoni severa tal-ġilda wara esponiment għad-dawl jew għax-xemx, ħmura u irritazzjoni tal-ġilda, tibdil fil-kulur aħmar jew vjola tal-ġilda li jista' jiġi kkawżat minn għadd baxx ta' pjastrini, ekżema
- Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni
- Reazzjoni allergika jew rispons immunitarju esagerat

Rari: jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 minn kull 1,000

- Glandola tat-tirojde attiva ħafna

- Deterjorament tal-funzjoni tal-moħħ li hi kumplikazzjoni serja ta' mard tal-fwied
- Telf tal-biċċa l-kbira tal-fibri fin-nerv ottiku, tiċpir tal-kornea, moviment involontarju tal-ghajjn
- Ħsara fin-nerv tal-ghajnejn li jwassal għal problemi fil-vista
- Sensittività għad-dawl bil-formazzjoni ta' nfafet
- Disturb li fih is-sistema immuni tal-ġisem tattakka parti mis-sistema nervuża periferali
- Problemi fil-konduzzjoni jew fir-ritmu ta' taħbit tal-qalb (xi drabi b'periklu għall-ħajja)
- Reazzjoni allergika ta' periklu għall-ħajja
- Disturb fl-għaqid tad-demem
- Reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (xi kultant severi), inkluż nefha mgħaġġla (edema) tad-dermis, tat-tessut taħt il-ġilda, il-mukoża u t-tessuti fis-submokoża, rqajja ta' ġilda ħoxna u ħamra b'ħakk jew b'uġiġħ u b'qoxra kulur il-fidda, irritazzjoni tal-ġilda u l-membrani mukuži, kundizzjoni tal-ġilda ta' periklu għall-ħajja li twassal biex partijiet kbar mill-epidermide, is-saff ta' barra nett tal-ġilda, jinqalgħu mis-saffi tal-ġilda ta' taħthom
- Dbabar tal-ġilda żgħar bil-qoxra u xotta, xi kultant miżgħuda b'imsiemer jew 'qrun'

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa:

- Nemex u tikek pigmentati

Effetti sekondarji sinifikanti oħrajn li l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa, iżda li għandhom jiġu rrapportati lit-tabib tiegħek immedjament:

- Kanċer tal-ġilda
- Infjammazzjoni tat-tessut ta' madwar l-għadam
- Irqajja' ħomor bil-qxur jew leżjonijiet tondi fuq il-ġilda li jistgħu jkunu sintomi ta' marda awtoimmuni msejħa lupus erythematosus tal-ġilda

Billi huwa magħruf li Voriconazole Accord jaffettwa l-fwied u l-kliwi, it-tabib tiegħek għandu jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied u l-kliwi tiegħek billi jagħmillek testijiet tad-demem. Jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wġiġħ fl-istonku jew jekk il-purgar tiegħek ikollu konsistenza differenza.

Kien hemm rapport ta' karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda f'pazjenti kkurati b'Voriconazole Accord għal-perjodi twal ta'żmien.

Ħruq mix-xemx jew reazzjoni severa tal-ġilda wara esponiment għad-dawl jew għax-xemx ġew esperjenzati b'mod iktar frekwenti fit-tfal. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw disturbi tal-ġilda, it-tabib tiegħek jista' jirreferikom għand dermatologu, li wara konsultazzjoni jista' jiddeċiedi li jkun importanti għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek li tiġu osservati fuq bażi regolari. Kienet osservata wkoll zieda fl-enzimi fil-fwied l-iktar ta' spiss fit-tfal.

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jippersisti jew idejkek, jekk jogħġminn għid lit-tabib tiegħek.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermirtiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V*](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Voriconazole Accord

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinughall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Voriconazole Accord

- Is-sustanza attiva hi voriconazole. Kull pillola fiha jew 50 mg (għal Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksija b'rita) jew 200 mg (għal Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksija b'rita) ta' voriconazole.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, pregelatinised starch, croscarmellose sodium, povidone u magnesium stearate li jiffurmaw il-qalba tal-pillola u hypromellose, titanium dioxide (E171), lactose monohydrate u triacetin li jiffurmaw il-kisja tar-rita (ara sezzjoni 2, Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksija b'rita jew Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksija b'rita fihom lactose u sodium).

Kif jidher Voriconazole Accord u l-kontenut tal-pakkett

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksija b'rita huma fornuti bħala pilloli tondi ta' kulur abjad għal offwajt miksijin b'rita, b'dijametru ta' 7.0mm, b'‘V50’ imnaqqax fuq naħa u n-naħal-oħra lixxa.

Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksija b'rita huma fornuti bħala pilloli ovali ta' kulur abjad għal offwajt b'tul ta' madwar 15.6 mm u wiesgħin madwar 7.8 mm b'‘V200’ imnaqqax fuq naħa u n-naħal-oħra lixxa.

Il-pilloli Voriconazole Accord 50 mg miksijin b'rita u l-pilloli Voriconazole Accord 200 mg miksijin b'rita huma disponibbli bħala pakketti ta' 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 u 100 jew pakketti ta' folji ta' doża waħda (PVC / Aluminju) li fihom 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 jew 100x1 pilloli miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

Manifattur

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>