Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall- Voriconazole Accord, bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/002669/IB/0040) jiġu enfasizzati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voriconazole-accord>

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksijin b'rita

Voriconazole Accord 200 mg pilloli miksijin b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksijin b’rita

Kull pillola fiha 50 mg ta' voriconazole.

Eċċipjent bl-effett magħruf

Kull pillolla 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. Għamla FARMAĊEWTIKA**

Voriconazole Accord 50 mg pilloli miksijin b’rita

Pillola ta’ kulur abjad għal offwajt, b’dijametru 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. Tagħrif kliniku**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

Kura ta' asperġillosi invażiva.

Kura ta' candidemia f'pazjenti mhux newtropeniċi.

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-ħajja.

Profilassi ta’ infezzjonijiet fungali invażivi f’riċevituri alloġeniċi f’riskju għoli ta’ trapjant ta’ ċelluli imsejħa stem fid-demm (HSCT).

**4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandujingħata**

Pożoloġija

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).

Voricanozole 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-*tradename* (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. Esponiment 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-dożi ogħla, 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.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **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) |

L-iskema rrakkomandata tad-dożaġġ hija kif ġej:

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. Wieħed għandu jinnota li d-doża fil-vini ta’ 8 mg/kg ser tagħti esponiment ta’ voriconazole ta’ bejn wieħed 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 bħala t-trab għal suspensjoni orali. Il-bijoekwivalenza bejn it-trab għal suspensjoni orali u l-pilloli ma ġietx studjata fit-tfal. Meta tqis li l-ħin 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.

*Aġġustament tad-dożaġġ (Tfal [sentejn sa <12-il sena] u żgħażagħ adolexxenti 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 newtropenija 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 jogħġbok 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 ġejjin 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’ mediċini antifungali alternattivi għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4 u 4.8)

*Aġġustamenti fid-dożaġġ f’każ ta’ għoti ta’ mediċini 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 sezzjojijiet 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 ħafifgħal sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Voriconazole jiġi ħemodijalizzat bi tneħħija ta' 121 ml/min. Sessjoni ta' ħemodijaliżi ta' 4 sigħat ma tneħħix 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'cirrożi tal-fwied ħafifa għal moderata (Child-Pugh A u B) li jkunu qegħdin jirċievu voriconazole (ara sezzjoni 5.2).

Voriconazole ma ġiex studjat f'pazjenti b'ċirrożi 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, bħas-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-tossiċità mill-mediċina (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 jittieħdu mill-inqas siegħa qabel, jew siegħa wara, l-ikel.

**4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

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

L-amministrazzjoni flimkien mas-substrati ta' CYP3A4, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine jew ivabradine billi konċentrazzjonijiet 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-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plasma b'mod sinifikanti (ara sezzjoni 4.5).

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

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

L-amministrazzjoni flimkien ma’ alkalojdi ta' l-ergotina (ergotamine, dihydroergotamine), li huma substrati ta' CYP3A4, billi konċentrazzjonijiet 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-konċentrazzjonijiet 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-konċentrazzjonijiet 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-konċentrazzjonijiet 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-fażi ta’ titrazzjoni tad-doża ta’ venetoclax peress li voriconazole aktarx li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ venetoclax b’mod sinifikanti u jżid ir-riskju ta’ sindrome ta’ liżi 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 ġie assoċjat ma' titwil ta' l-intervall QTc. Kien hemm każijiet rari ta' torsades de pointes f'pazjenti jieħdu voriconazole li kellhom fatturi ta' riskju, bħal storja ta' kemjoterapija kardjotossika, kardjomijopatija, ipokalimja u prodotti mediċinali konkomitanti li setgħu kkontribwew. Voriconazole għandujingħata b'kawtela lil pazjenti li għandhom kondizzjonijiet potenzjalment proarritmiċi, bħal

* Titwil konġenitu jew akkwiżit tal-QTc.
* Kardjomijopatija, b'mod partikolari meta jkun hemm insuffiċjenza tal-qalb.
* Taħbit tal-qalb bil-mod ħafna.
* Arritmiji sintomatiċi eżistenti.
* Prodotti mediċinali konkomitanti li huma magħrufa li jtawlu 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).

Tossiċità tal-fwied

Fi studji kliniċi, kien hemm każijiet ta' reazzjonijiet epatiċi waqt kura b'voriconazole (inkluż epatite klinika, kolestażi u insuffiċjenza tal-fwied ħabta u sabta, inkluż imwiet). Każi ta' reazzjonijiet epatiċi kienu nnotati li jseħħu primarjament f'pazjenti b'kondizzjonijiet mediċi serji eżistenti (l-aktar tumuri ematoloġiċi). Reazzjonijiet epatiċi mhux permanenti, fosthom epatite u suffejra, seħħew fost pazjenti b'ebda fatturi ta' riskju oħra identifikabbli. Id-disturb tal-funzjoni tal-fwied ġeneralment 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 tossiċità 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-ġimgħa 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, ħlief jekk il-ġudizzju 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 dermatoloġiċi serji

* *Fototossiċità*

Barra minn hekk Voriconazole Accord kien assoċjat ma’ fototossiċità li tinkludi reazzjonijiet bħal nemex, lentigo, keratożi aktinika u pseudoporphyria. Hemm riskju miżjud potenzjali ta’ reazzjonijiet/tossiċità tal-ġilda bl-użu konkomitanti ta’ aġenti fotosensitizzanti (eż., methotrexate, eċċ.). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha, inklużi tfal, jevitaw esponiment għal dawl tax-xemx dirett waqt il-kura b’ Voriconazole Accord u jużaw miżuri bħal ħwejjeġ protettivi jew skrin biex jipproteġihom mix-xemx li jkollu fattur għoli ta’ protezzjoni kontra x-xemx (SPF - sun protection factor).

* *Karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (SCC)*

Karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (inkluż SCC tal-ġilda *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 jittieħed parir multidixxiplinari, it-twaqqif ta’ Voriconazole Accord u l-użu ta’ mediċini antifungali alternattivi għandu jiġi kkunsidrat u l-pazjent għandu jintbagħat għand dermatologu. Iżda, jekk Voriconazole Accord jitkompla għandha titwettaq evalwazzjoni dermatoloġika fuq bażi sistematika u regolari, , biex tippermetti l-iżvelar bikri u l-immaniġġjar ta’ leżjonijiet premalinni. Voriconazole Accord għandu jitwaqqaf jekk jiġu identifikati leżjonijiet premalinni tal-ġilda jew karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi (ara hawn taħt is-sezzjoni Trattament 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-mediċina b’sintomi ta’ eosinofilja u sistemiċi (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 irrappurtati każijiet riversibbli ta’ insuffiċjenza adrenali f’pazjenti li rċievew azoles, inkluż voriconazole. Ġiet irrappurtata insuffiċjenza adrenali f’pazjenti li rċivew azoles ma’ jew mingħajr kortikosterojdi konkomitanti. F’pazjenti li rċivew azoles mingħajr kortikosterojdi, l-insuffiċjenza adrenali hija relatata ma’ inibizzjoni diretta ta’ sterojdoġeneżi minn azoles. F’pazjenti li jieħdu l-kortikosterojdi, inibizzjoni ta’ CYP3A4 assoċjata ma’ voriconazole tal-metaboliżmu tagħhom tista’ twassal għal eċċess ta’ kortikosterojdi u soppressjoni adrenali (ara sezzjoni 4.5). Ġie rrappurtat ukoll sindrome ta’ Cushing bi u mingħajr insuffiċjenza adrenali sussegwenti f’pazjenti li jirċievu voriconazole b’mod konkomitanti ma’ kortikosterojdi.

Pazjenti fuq trattament fit-tul b’voriconazole u b’kortikosterojdi (inkluż kortikosterojdi li jittieħdu man-nifs eż., budesonide u kortikosterojdi 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.

Trattament fit-tul

Esponiment 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-esponiment 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 irrappurtata f’pazjenti li rċivew trattament fit-tul ta’ Voriconazole Accord (ara sezzjoni 4.8).

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 uġigħ fl-għadam u jekk ikun hemm sinjali radjoloġiċi kompatibbli ma’ perjostite (ara sezzjoni 4.8).

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 jieħdu 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-krejatinina fis-serum.

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-pankreas

Pazjenti, speċjalment tfal, b’fatturi ta’ riskju għal pankreatite akuta (eż., kemoterapija riċenti, trapjant ta’ ċelluli imsejħa 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 ġietx 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 ħażin u piż baxx ħafna 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’ fototossiċità hi ogħla fil-popolazzjoni fit-tfal. Billi ġiet 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 minħabba d-dawl bħal lentiġini jew nemex, hu rrakkomandat 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 (epatotossiċità, reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu fototossiċità u SCC, disturbi tal-vista severi jew fit-tul u perjostite), it-twaqqif ta’ voriconazole u l-użu ta’ mediċini 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 mnaqqsa 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-konċentrazzjonijiet 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-tirożina kinażi (substrat ta’ CYP3A4)

L-amministrazzjoni flimkien ta’ voriconazole ma’ inibituri tat-tirożina kinażi metabolizzati minn CYP3A4 hija mistennija li żżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-inibitur tat-tirożina kinażi u r-riskju ta’ reazzjonijiet avversi. Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża tal-inibitur tat-tirożina 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. Bħalissa għad m’hemmx biżżejjed dejta sabiex ikun hemm rakkomandazzjonijiet fuq dożaġġ f’din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 4.5).

Methadone (substrat ta' CYP3A4)

Huwa rrakkomandat 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 indipedenti ppubblikat, amministrazjoni 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 meħtieġmonitoraġġ 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’Cmax u AUCτ 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 rrakkomandat jekk voriconazole se jintuża wara fluconazole (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

*Lattosju*

Dan il-prodott mediċinali fih il-lattosju u m'għandux jingħata lil pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta’ lactase totali jew assorbiment ħażin 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 ‘ħieles 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 ntuża dożaġġ multiplu għal stat stabbli b’voriconazole orali f’doża ta' 200 mg darbtejn kuljum (BID). Dawn ir-riżultati huma relevanti 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 kontraindikat (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 darbiet 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 ħdan (↔), taħt (↓) jew ‘il fuq (↑) mill-medda ta’ 80-125%. L-asterisk (\*) jindika interazzjoni miż-żewġ naħat. L-AUCτ,, AUCt u AUC0-∞jirrapreżentaw l-arja ta’ taħt il-kurva għal interval ta’ dożaġġ, minn ħin zero sal-aħħar kejl kwantifikabbli u minn ħin zero sal-infinità, rispettivament.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Prodott Mediċinali *[Mekkaniżmu ta’ interazzjoni]*** | **Bdil fil-medja ġeometrika tal-interazzjoni (%)** | **Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma’ mediċini oħra** |
| Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine, terfenadine u ivabradine*[substrati ta’ CYP3A]* | 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. | **Kontraindikat** (ara sezzjoni 4.3) |
| Carbamazepine u barbiturates li jaħdmu fit-tul (li jinkludu iżda mhux limitati għal: e.ż., phenobarbital, mephobarbital) *[indutturi qawwijin ta’ CYP450]* | Għalkemm mhux studjat, carbamazepine u barbiturates li jaħdmu fit-tul jistgħu jnaqqsu b’mod sinifikanti il-livelli ta’ voriconazole fil-plażma. | **Kontraindikat** (ara sezzjoni 4.3) |
| Efavirenz (inibittur tan-non-nucleoside reverse transcriptase) *[induttur ta’ CYP450; inibitur u substrat ta’ CYP3A4]*Efavirenz 400 mg QD,amministrat flimkien ma’ 200 mg voriconazole BID\*Efavirenz 300 mg QD, amministrazzjoni flimkien ma’ voriconazole 400 mg BID\* | Efavirenz Cmax ↑ 38%Efavirenz AUCτ ↑ 44%Voriconazole Cmax ↓ 61%Voriconazole AUCτ ↓77%Ikkumparat ma’ efavirenz 600 mg QD,Efavirenz Cmax ↔Efavirenz AUCτ ↑17%Ikkumparat ma’ voriconazole 200 mg BID,Voriconazole Cmax↑ 23%Voriconazole AUCτ ↓7% | Użu ta’ dożi standard ta’ voriconazole ma’ dożi ta’ efavirenz ta’ 400 mg QD jew ogħla huwa **kontraindikat** (ara sezzjoni 4.3). 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 sezzjonijiet 4.2 u 4.4). |
| Alkalojdi tal-ergotina (li jinkludu iżda mhux limitati għal: e.ż., ergotamine u dihydroergotamine)*[substrati ta’ CYP3A4]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid il-livelli tal-alkalojdi tal-ergotina fil-plażma u jwassal għal ergotiżmu. | **Kontraindikat** (ara sezzjoni 4.3) |
| Lurasidone *[substrat ta’ CYP3A4]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid b’mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ lurasidone. | **Kontraindikat** (ara sezzjoni 4.3) |
| Naloxegol*[substrat ta’ CYP3A4]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid b’mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ naloxegol. | **Kontraindikat** (ara sezzjoni 4.3) |
| Rifabutin*[induttur qawwi ta’ CYP450]*300 mg QD300 mg QD (amministrat flimkien ma’ voriconazole 350 mgBID)\*300 mg QD (amministrat flimkien ma’ voriconazole 400 mgBID)\* | Voriconazole Cmax ↓ 69%Voriconazole AUCτ ↓ 78%Ikkumparat ma’ voriconazole 200 mg BID,Voriconazole Cmax ↓ 4%Voriconazole AUCτ↓ 32%Rifabutin Cmax ↑195%Rifabutin AUCτ↑331%Ikkumparat ma’ voriconazole 200 mg BID,Voriconazole Cmax ↑ 104%Voriconazole AUCτ↑ 87% | L-użu konkomittanti 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-vinajew 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).Huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-għadd sħiħ tad-demm u reazzjonijiet avversi għal rifabutin (eż., uveitis) metarifabutin jingħata flimkienma'voriconazole |
| Rifampicin (600 mg QD)*[induttur qawwi ta’ CYP450]* | Voriconazole Cmax↓ 93%Voriconazole AUCτ↓ 96% | **Kontraindikat** (ara sezzjoni 4.3) |
| Ritonavir (inibitur tal-protease ) *[induttur qawwi ta’ CYP450; inibitur u substrat ta’ CYP3A4]*Doża għolja (400 mg BID)Doża baxxa (100 mg BID)\* | Ritonavir Cmax u AUCτ ↔Voriconazole Cmax↓ 66%Voriconazole AUCτ↓ 82%Ritonavir Cmax↓ 25%Ritonavir AUCτ↓13%Voriconazole Cmax↓ 24%Voriconazole AUCτ↓ 39% | Amministrazzjoni ta’ voriconazole flimkien ma’ dożi għoljin ta’ ritonavir (400 mg u aktar BID) hija **kontraindikata** (ara sezzjoni 4.3).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. |
| St John’s Wort (fexfiex)*[induttur ta’ CYP450 ; induttur ta’ P-gp]*300 mg TID (mogħti flimkien ma’ doża waħda ta’ 400 mg voriconazole) | Fi studju indipendenti ppubblikat, Voriconazole AUC0-∞↓ 59% | **Kontraindikat** (ara sezzjoni 4.3) |
| Tolvaptan *[substrat ta’ CYP3A]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid b’mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ tolvaptan. | **Kontraindikat** (ara sezzjoni 4.3) |
| Venetoclax *[substrat ta’ CYP3A]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole aktarx iżid b’mod sinifikanti il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ venetoclax. | 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. |
| Fluconazole (200 mg QD)*[inibitur ta’ CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4]* | Voriconazole Cmax↑ 57%Voriconazole AUCτ↑ 79%Fluconazole Cmax NDFluconazole AUCτ ND | Id-doża u/jew il-frekwenza mnaqqsa ta’ voriconazole u fluconazole li telimina dan l-effett għadha ma ġietx stabbilita. Monitoraġġ għal avvenimenti avversi assoċjati ma’ voriconazole huwa rrakkomandat jekk voriconazole se jintuża wara fluconazole. |
| Phenytoin *[substrat ta’ CYP2C9 u induttur qawwi ta’ CYP450]*300 mg QD300 mg QD (amministrazzjoni flimkien ma’ voriconazole 400 mg BID)\* | Voriconazole Cmax↓ 49%Voriconazole AUCτ↓ 69%Phenytoin Cmax↑ 67%Phenytoin AUCτ↑ 81%Ikkumparat ma’ voriconazole 200 mg BID,Voriconazole Cmax↑34%Voriconazole AUCτ↑39% | Użu ta’ voriconazole flimkien ma’ phenytoin għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju huwa akbar mir-riskju. Huwa rrakkomandat monitoraġġ bil-għaqal tal-livelli ta’ phenytoin fil-plażma. Phenytoin jista’ jingħata 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).  |
| Letermovir *[induttur ta’ CYP2C9 u CYP2C19]* | Voriconazole Cmax ↓ 39%Voriconazole AUC0-12 ↓ 44%Voriconazole C12 ↓ 51% | Jekk l-amministrazzjoni konkomitanti ta’ voriconazole ma’ letermovir ma tistax tiġi evitata, immonitorja għal telf tal-effettività ta’ voriconazole. |
| Glasdegib*[substra ta’ CYP3A4]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ glasdegib u jżid ir-riskju ta’ titwil tal-QTc. | Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti tal-ECG (ara sezzjoni 4.4). |
| Inibituri tat-tirożina kinażi (li jinkludu iżda mhux limitati għal: eż., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib)*[substrati ta’ CYP3A4]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ inibituri tat-tirożina kinażi metabolizzati minn CYP3A4. | Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża tal-inibitur tat-tirożina kinażi u monitoraġġ kliniku mill-qrib (ara sezzjoni 4.4). |
| Antikoagulanti Warfarin (doża waħda ta’ 30 mg, amministrata flimkien ma’ voriconazole 300 mg BID)*[substrat ta’ CYP2C9]*Sustanzi orali oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm (li jinkludu iżda mhux limitati għal: e.ż., phenprocoumon, acenocoumarol) *[substrati ta’ CYP2C9 u CYP3A4]* | Żieda massima fil-ħin li jieħu d-demm biex jagħqad ta’ bejn wieħed u ieħor darbtejn aktar Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid il-livelli tas-sustanzi orali kontra l-koagulazzjoni tad-demm fil-plażma li jistgħu jikkawżaw żieda fil-ħin li jieħu d-demm biex jagħqad. | Monitoraġġ mill-viċin tal-ħin li jieħu d-demm biex jagħqad, jew testijiet oħra xierqa ta’ antikoagulazzjoni, huwa rrakkomandat, u d-doża tal-antikoagulanti għandha tkun aġġustata kif xieraq.  |
| Ivacaftor*[substrat ta’ CYP3A4]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole aktarx iżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ ivacaftor b’riskju ta’ effetti avversi miżjuda. | Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża ta’ ivacaftor. |
| Benzodiazepines *[substrati ta’ CYP3A4]*Midazolam (0.05 mg/kg doża waħda IV)Midazolam (7.5 mg doża waħda orali)Benzodiazepines oħra (li jinkludu iżda mhux limitati għal: eż., triazolam, alprazolam) | Fi studju ppubblikat indipendenti, Midazolam AUC0-∞ ↑ 3.7 darbietFi studju ppubblikat indipendenti, Midazolam Cmax ↑ 3.8 darbietMidazolam AUC0-∞ ↑ 10.3 darbietGħalkemm 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. | Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-benzodiazepines.  |
| Immunosoppressanti*[substrati ta’ CYP3A4]* Sirolimus (doża waħda ta’ 2 mg)Everolimus*[ukoll substrat ta’ P‑gP]*Ciclosporin (f’riċevituri stabbli ta’ trapjant tal-kliewi li qed jirċievu terapija kronika b’ciclosporin)Tacrolimus (doża waħda ta’ 0.1 mg/kg) | Fi studju indipendenti ppubblikat, Sirolimus Cmax↑ 6.6 darbietSirolimus AUC0-∞↑ 11 il-darbaGħalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid b’mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ everolimus.Ciclosporin Cmax↑ 13%Ciclosporin AUCτ↑ 70%Tacrolimus Cmax↑ 117%Tacrolimus AUCt ↑221% | Amministrazzjoni ta’ voriconazole flimkien ma’ sirolimus hija **kontraindikata** (ara sezzjoni 4.3).L-amministrazzjoni flimkien ta’ voriconazole u everolimus mhijiex rakkomandata minħabba li voriconazole mistenni li jżid b’mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta’ everolimus (ara sezzjoni 4.4).Meta jinbeda voriconazole f'pazjenti li diġà jkunu qegħdin jirċievu ciclosporin, huwa rrakkomandat li d-doża ta’ ciclosporin titnaqqas bin-nofs u l-livell ta’ ciclosporin jiġi mmonitorjat b'attenzjoni. Livelli akbar ta' ciclosporin ġew assoċjati ma’ nefrotossiċità. Meta voriconazole jitwaqqaf, il-livelli ta' ciclosporin iridu jiġu mmonitorjati bir-reqqa u d-doża miżjuda kif meħtieġ.Meta jinbeda voriconazole f’pazjenti li diġà jkunu qegħdin jieħdu tacrolimus, huwa rrakkomandat 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' nefrotossiċità. Meta voriconazole jitwaqqaf, il-livelli ta’ tacrolimus iridu jiġu mmonitorjati bir-reqqa u d-doża miżjuda kif meħtieġ. |
| Opiates li jaħdmu fuq tul ta’ żmien*[substrati ta’ CYP3A4]*Oxycodone (doża waħda ta’ 10 mg) | Fi studju indipendenti ppubblikat,Oxycodone Cmax↑ 1.7 darbietOxycodone AUC0-∞↑ 3.6 darbiet | Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta’ oxycodone u opiates oħra li jaħdmu fuq tul ta’ żmien immetabolizzati b’CYP3A4 (eż. Hydrocodone). Jista’ jkun meħtieġ monitoraġġ frekwenti għal avvenimenti avversi assoċjati mal-opiates. |
| Methadone (32-100 mg QD)*[substrat ta’ CYP3A4]* | R-methadone (attiv) Cmax↑ 31%R-methadone (attiv) AUCτ↑ 47%S-methadone Cmax↑ 65%S-methadone AUCτ↑ 103% | Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għal episodji avversi u tossiċità relatati ma’ methadone, fosthom titwil tal-QTc. Jista’ jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tal-methadone. |
| Mediċini anti-infjammatorji non-sterojdali (NSAIDs) *[substrati ta’ CYP2C9]*Ibuprofen (doża waħda ta’ 400 mg)Diclofenac (doża waħda ta’ 50 mg) | S-Ibuprofen Cmax↑ 20%S-Ibuprofen AUC0-∞↑ 100%Diclofenac Cmax↑ 114%Diclofenac AUC0-∞↑ 78% | Huwa rrakkomandat monitoraġġ frekwenti għal episodji avversi u tossiċità relatati ma’ NSAIDs. Jista’ jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tal-NSAIDs. |
| Omeprazole (40 mg QD)\**[inibitur ta’ CYP2C19 ; substrat ta’ CYP2C19 u CYP3A4]* | Omeprazole Cmax↑ 116%Omeprazole AUCτ↑ 280%Voriconazole Cmax↑ 15%Voriconazole AUCτ↑ 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 Cmax↑ 36%Ethinylestradiol AUCτ↑ 61%Norethisterone Cmax↑ 15%Norethisterone AUCτ ↑ 53%Voriconazole Cmax↑ 14%Voriconazole AUCτ ↑ 46% | Huwa rrakomandatmonitoraġġ ta’ episodji avversi relatati ma’ kontraċettivi orali, kif ukoll dawk relatati ma’ voriconazole.  |
| Opiates li jaħdmu għal ħin qasir*[substrati ta’ CYP3A4]* Alfentanil (doża waħda ta’ 20 μg/kg, flimkien ma’ naloxone)Fentanyl (doża waħda ta’ 5 μg/kg) | Fi studju indipendenti ppubblikat,Alfentanil AUC0-∞↑ 6 darbietFi studju indipendenti ppubblikat,Fentanyl AUC0-∞↑ 1.34 darbiet | 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 ħin u aktar frekwenti huwa rrakomandat f’pazjenti għal dipressjoni respiratorja u avvenimenti avversi oħra assoċjati ma’ opiates.  |
| Statins (e.ż., lovastatin)*[substrati ta’ CYP3A4]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid il-livelli tal-istatins fil-plażma li huma metabolizzati minn CYP3A4 u jista’ jwassal għal rhabdomyolysis.  | Jekk l-amninistrazzjoni flimkien ta’ voriconazole ma’ statins immetabolizzati minn CYP3A4 ma tistax tiġi evitata, tnaqqis fid-doża tal-istatin għandu jiġi kkunsidrat.  |
| Sulfonylureas (li jinkludu iżda mhux limitati għal: e.ż., tolbutamide, glipizide, glyburide)*[substrati ta’ CYP2C9]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid il-livelli tas-sulfonylureas fil-plażma u b’hekk jista’ jikkawża ipogliċemija. | Huwa rrakkomandat monitoraġġ bil-għaqal tal-glukosju fid-demm. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta’ sulfonylureas.  |
| Alkalojdi Vinca (li jinkludu iżda mhux limitati għal: e.ż., vincristine u vinblastine)*[substrati ta’ CYP3A4]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid il-livelli tal-alkalojdi vinca fil-plażma u jista’ jwassal għal newrotossiċità. | Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta’ alkalojdi vinca.  |
| Inibituri oħra tal-protease tal-HIV (li jinkludu iżda mhux limitati għal: e.ż., saquinavir, amprenavir u nelfinavir)\**[substrati u inibituri ta’ CYP3A4]* | Mhux studjat klinikament. Studji *in vitro* 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. | Jista’ jkun meħtieġ monitoraġġ b’attenzjoni għal kwalukwe okkorrenza ta’ tossiċità bil-mediċina u/jew telf tal-effikaċja, u aġġustament tad-doża  |
| Inibituri oħra tan-Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) (li jinkludu iżda mhux limitati għal: e.ż., delavirdine, nevirapine)\**[substrati ta’ CYP3A4, inibituri jew indutturi ta’ CYP450]* | Mhux studjat klinikament. Studji *in vitro* 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. | Jista’ jkun meħtieġ monitoraġġ b’attenzjoni għal kwalukwe okkorrenza ta’ tossiċità bil-mediċina u/jew telf tal-effikaċja, u aġġustament tad-doża |
| Tretinoin*[substrat ta’ CYP3A]* | Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet ta’ tretinoin u jżid ir-riskju ta’ reazzjonijiet avversi (ċerebri psewdotumorika, iperkalċemija).  | Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta’ tretinoin waqt it-trattament b’voriconazole u wara t-twaqqif tiegħu. |
| Cimetidine (400 mg BID)*[inibitur mhux speċifiku ta’ CYP450 u jżid il-pH fl-istonku]* | Voriconazole Cmax↑ 18%Voriconazole AUCτ↑ 23% | L-ebda aġġustament tad-doża  |
| Digoxin (0.25 mg QD)*[substrat ta’ P-gp]* | Digoxin Cmax ↔Digoxin AUCτ ↔ | L-ebda aġġustament tad-doża |
| Indinavir (800 mg TID)*[inibitur u substrat ta’ CYP3A4]* | Indinavir Cmax ↔Indinavir AUCτ ↔Voriconazole Cmax ↔Voriconazole AUCτ ↔ | L-ebda aġġustament tad-doża |
| Antibijotiċi macrolideErythromycin (1 g BID)*[inibitur ta’ CYP3A4]* Azithromycin (500 mg QD) | Voriconazole Cmax u AUCτ ↔Voriconazole Cmax u AUCτ ↔Għadu mhux magħruf l-effett ta’ voriconazole fuq erythromycin jew azithromycin. | L-ebda aġġustament tad-doża  |
| Aċidu mikofenoliku (doża waħda ta’ 1 g) *[substrat ta’ UDP-glucuronyl transferas]* | Aċidu mikofenoliku Cmax ↔Aċidu mikofenoliku AUCt ↔ | L-ebda aġġustament tad-doża |
| KortikosterojdiPrednisolone (doża waħda ta’ 60 mg) *[substrat ta’ CYP3A4]* | Prednisolone Cmax↑ 11%Prednisolone AUC0-∞↑ 34% | L-ebda aġġustament tad-dożaPazjenti fuq trattament fit-tul b’voriconazole u kortikosterojdi (inkluż kortikosterojdi li jittieħdu man-nifs eż., budesonide u kortikosterojdi intranażali) għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal disfunzjoni tal-kortiċi adrenali kemm waqt it-trattament kif ukoll meta jitwaqqaf voriconazole (ara sezzjoni 4.4). |
| Ranitidine (150 mg BID)*[jżid il-pH gastriku]* | Voriconazole Cmax u AUCτ ↔ | L-ebda aġġustament tad-doża |
| Flucloxacillin *[induttur ta’ CYP450]*  | Kien hemm rapporti ta’ tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta’ voriconazole fil-plażma.  | Jekk l-għoti konkomittanti 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-mediċina); tista’ tkun meħtieġa żieda fid-doża ta’ voriconazole.  |

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' voriconazole f'nisa 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.

Treddigħ

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

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

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

* 1. **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 newtropeniċi b'candidaemia jew asperġillosi u voluntiera b'saħħithom.

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

Is-severità tar-reazzjonijiet avversi kienet ġeneralment ħafifa għal moderata. Ebda differenzi klinikament sinifikanti ma kienu jidhru meta d-dejta tas-sigurtà ġiet 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 ħafna (>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 ħafna (<1/10,000); Mhux magħruf (ma setgħetxtittieħed 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 ħafna** **≥ 1/10** | **Komuni****≥ 1/100****sa < 1/10** | **Mhux komuni****≥ 1/1,000 sa <****1/100** | **Rari****≥ 1/10,000 sa <****1/1,000** | **Frekwenza mhux magħrufa (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-ġilda *in situ*, jew il-marda ta’ Bowen)\*,\*\* |  |  |  |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika  |  | agranuloċitożi1, panċitopenja, tromboċitopenja2, lewkopenija, anemija | insuffiċjenza tal-mudullun, limfadenopatija, eosinofilja | koagulazzjoni intravaskulari mifruxa |  |
| Disturbi fis-sistema immuni  |  |  | sensittività eċċessiva | reazzjoni anafilaktojda |  |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja  |  |  | insuffiċjenza adrenali, ipotirojdiżmu | ipertirojdiżmu |  |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | edema periferali | ipogliċemija, ipokalimja, iponatremja |  |  |  |
| Disturbi psikjatriċi |  | depressjoni, alluċinazzjoni, ansjetà, nuqqas ta’ rqad, aġitazzjoni, stat konfużjonali |  |  |  |
| Disturbi fis-sistema nervuża  | uġigħ ta’ ras | konvulżjoni, sinkope, rogħda, ipertonja3, parasteżija, ngħas, sturdament | edima fil-moħħ, enċefalopatija4, disturb ekstrapiramidali5, newropatija periferali, atassja, ipoestesija, tibdil fis-sens tat-togħma (dysgeusia) | enċefalopatija epatika, sindrome ta’ Guillain-Barre, nistagmu |  |
| Disturbi fl-għajnejn  | indeboliment viżiv6 | emorraġija tar-retina | disturb fin-nerv ottiku7, papilloedima8, krizi okuloġirika, tara doppju, sklerite, blefarite | atrofija ottika, opaċità tal-kornea |  |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika  |  |  | ipoakużi, vertigo, żanżin tal-widnejn |  |  |
| Disturbi fil-qalb  |  | arritmija supraventrikulari, takikardija, bradikardija | fibrillazzjoni ventrikulari, ekstrasistoli ventrikulari, takikardija ventrikulari, elettrokardjogramma QT imtawwal, takikardija supraventrikulari | torsades de pointes, imblokk atrijoventrikulari sħiħ, imblokk ta’ bundle branch, ritmu tan-nodu |  |
| Disturbi vaskulari  |  | pressjoni baxxa, flebite | tromboflebite, limfanġite |  |  |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali  | problemi fit-teħid tan-nifs9 | sindrome ta’ problemi fit-teħid tan-nifs, edema pulmonari |  |  |  |
| Disturbi gastro-intestinali  | dijarea, rimettar, uġigħ addominali, dardir | kelite, dispepsja, stitikezza, ġinġivite | peritonite, pankreatite, ilsien minfuħ, duwodenite, gastroenterite, glossite |  |  |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara  | test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali | suffejra, suffejra kolestatika, epatite10 | insuffiċjenza tal-fwied, epatomegalija, koleċistite, kolelitijasi |  |  |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | raxx | dermatite sfoljattiva, ħakk, raxx makulari bl-infafet, alopeċja, eritema, fototossiċità\*\* | Sindrome ta’ Stevens-Johnson8, purpura, urtikarja, dermatite allerġika, raxx papularu, raxx makulari, ekżema | nekroliżi epidermika tossika8, anġjoedima,keratosi aktinika\*, pseudoporphyria, eritema multiformi, psorijasi, eruzzjoni fil-ġilda, reazzjoni għall-mediċina b’sintomi ta’ esinofilja u sistemiċi (DRESS)8 | lupus eritematożus tal-ġilda\*, efelide\*, lentigo\* |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda |  | uġigħ fid-dahar | artrite, perjosite\*,\*\* |  |  |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja  |  | insuffiċjenza tal-kliewi akuta, ematurja | Nekrożi tubulari tal-kliewi, proteinurja, nefrite |  |  |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata  | deni | uġigħ fis-sider, edima tal-wiċċ11, astenja, kesħa | reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, mard jixbah lill-influwenza |  |  |
| Investigazzjonijiet |  | żieda tal-kreatinina fid-demm | żieda fl-urea fid-demm, żieda fil-kolesterol fid-demm |  |  |

\*ADR identifikata wara t-tqegħid fis-suq

\*\*Il-kategorija tal-frekwenza hija bbażata fuq studju ta’ osservazzjoni li juża *data* tad-dinja reali minn sorsi ta’ *data* sekondarja fl-Iżvezja

1 Tinkludi newtropenja bid-deni u newtropenja.

2 Tinkludi purpura tromboċitopenika immuni.

3 Tinkludi riġidità ta’ raqbet l-għonq 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 epatotossiċità.

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, sijanopsja, disturb fl-għajn, vista halo, ma tibqax tara bil-lejl, oscillopsia, fotopsja, skotoma b’teptip, 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 riversibbli, 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'dożi ripetuti ta' voriconazole. L-indebolimenti viżivi kienu ġeneralment ħfief, rari jwasslu għal twaqqif tal-kura u ma kinux assoċjati ma' sintomi morbużi għal perjodu twil. Id-disturbi viżiv jistgħu jkunu assoċjati ma' konċentrazzjonijiet akbar fil-plasma u/jew dożi ogħla.

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

Fi studju fost voluntiera b'saħħithom li eżamina l-impatt ta' voriconazole fuq il-funzjoni tar-retina, voriconazole kkawża tnaqqis fl-*electroretinogram (ERG) waveform amplitude*. L-ERG ikejjel 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 viżiv 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-mekkaniżmu ta’ kif jaħdem għadu ma ġiex stabbilit (ara sezzjoni 4.4).

*Testijiet tal-funzjoni tal-fwied*

L-inċidenza globali ta' żidiet f’transaminase 3 x ULN (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 rċevew voriconazole għal użu terapewtiku miġbur u fi profilassi. L-anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied jistgħu jkunu assoċjati ma' konċentrazzjonijiet akbar fil-plasma u/jew dożi ogħla. 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 oħra 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 seħħew fil-passat, it-twaqqif permanenti ta’ voriconazole minħabba AEs ġie rrappurtat f’39.3% tal-individwi kontra 39.6% tal-individwi ttrattati b’itraconazole. AEs tal-fwied li dehru 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 rċevew 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’kompassjoni. 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 nġabret 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 rċevew 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), arritmija (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 rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)\*.

**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 ħemodijalizzat bi tneħħija ta' 121 ml/min. F'doża eċċessiva, ħemodijaliżi 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 ġietx studjata fl-istudji dwar il-profilassi.

Analiżi 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

I*n 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 fungiċida *in vitro* kontra patoġeni fungali emerġenti, 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. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis u Trichosporon* spp.fosthom *T. infezzjonijiet* beigelii.

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'konċentrazzjonijiet 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 koltura 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-kolturi 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 ogħla 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).

Valuri kritiċi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà

Kriterji interpretattivi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà fl-MIC (konċentrazzjoni minima inibitorja) ġew stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibbiltà Antimikrobika (EUCAST) għal Voriconazole Accord u huma elenkati hawn: <<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>>

##### 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 fungiċida *in vitro* kontra l-*Aspergillus* spp. L-effikaċja u l-vantaġġ għas-sopravivenza ta' voriconazole mqabbla ma’ amphotericin B konvenzjonali fil-kura primarja ta' asperġillosi 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 radjugrafiċi/bronkoskopiċi 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 ogħla minn dik tal-komparatur u ntwera vantaġġ klinikament u statistikament sinifikanti favur voriconazole kemm għaż-żmien sal-mewt kif ukoll għaż-żmien sat-twaqqif tal-kura minħabba 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 asperġillosi 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 newtropeniċi.

L-effikaċja ta' voriconazole f'konfront mal-iskema ta' amphotericin B segwit bi fluconazole fil-kura primarja ta' candidaemia kienet murija fi studju komparattiv miftuħ. Tliet mija u sebgħin pazjent mhux newtropeniku (ta' 'l fuq minn 12-il sena) b'candidaemia dokumentata kienu inklużi 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-kliewi 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 ġimgħa wara t-tmiem tat-terapija (EOT). Il-pazjenti li ma kellhomx valutazzjoni 12-il ġimgħa 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'analiżi sekondarja, li użat valutazzjonijiet tad-*DRC* fl-aħħar punt taż-żmien valutabbli (EOT, 2, 6, jew 12-il ġimgħa 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:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Punt taż-żmien*** | ***Voriconazole (N=248)***  | ***Amphotericin B*** ***→ fluconazole******(N=122)***  |
| ***EOT***  | 178 (72 %)  | 88 (72 %)  |
| ġimagħtejn wara EOT  | 125 (50 %)  | 62 (51 %)  |
| 6 ġimgħat wara EOT  | 104 (42 %)  | 55 (45 %)  |
| 12-il ġimgħa 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 ntwera 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

Sebgħa (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 kkawżata minn diversi organiżmi; 2 minnhom kellhom eżitu ta' suċċess.

Il-maġġoranza tal-pazjenti li rċevew 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 seħħew fil-passat.

Voriconazole ġie mqabbel ma’ itraconazole bħala profilassi primarja fi studju open-label, komparattiv, multiċentriku, ta’ riċevituri adulti u adolexxenti alloġeniċi ta’ HSCT mingħajr IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu seħħew fil-passat. Is-suċċess ġie definit bħala l-abilità sabiex l-individwu jkompli bil-profilassi bil-mediċina tal-istudju għal 100 jum wara HSCT (mingħajr ma jieqaf għal >14-il  jum) u sopravivenza mingħajr ebda IFIs ikkonfermati jew li setgħu seħħew 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 suġġetti għal skemi ta’ kundizzjonijiet majeloablattivi. Profilassi bil-mediċina tal-istudju nbdiet immedjatament wara HSCT: 224 irċivew voriconazole u 241 irċivew itraconazole. Il-medjan tat-tul ta’ żmien tal-profilassi bil-mediċina 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 ppreżentati fit-tabella hawn taħt:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Punti tat-Tmiem tal-Istudju** | **VoriconazoleN=224** | **ItraconazoleN=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-mediċina tal-istudju  | 120 (53.6%) | 94 (39.0%) | 14.6% (5.6%, 23.5%) | 0.0015 |
| Baqgħu ħajjin sa jum 180 | 184 (82.1%) | 197 (81.7%) | 0.4% (-6.6%, 7.4%) | 0.9107 |
| IFIs żviluppati ikkonfermati jew li setgħu seħħew sa jum 180 | 3 (1.3%) | 5 (2.1%) | -0.7% (-3.1%, 1.6%) | 0.5390 |
| IFIs żviluppati ikkonfermati jew li setgħu seħħew sa jum 100 | 2 (0.9%) | 4 (1.7%) | -0.8% (-2.8%, 1.3%) | 0.4589 |
| IFIs żviluppati ikkonfermati jew li setgħu seħħew waqt li l-individwu kien qed jieħu l-mediċina 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 ppreżentata fit-tabella hawn taħt:

**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’ marġini 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’ marġni 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 seħħew 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 seħħew fil-passat. Il-punt tat-tmiem primarju kien ir-rata ta’ okkorrenza ta’ IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu seħħew matul l-ewwel sena wara HSCT. Il-grupp MITT kien jinkludi 40 pazjent b’IFIs fil-passat, inklużi 31 b’asperġillosi , 5 b’candidiasis, u 4 b’IFI oħrajn. Il-medjan tat-tul ta’ żmien tal-profilassi bil-mediċina tal-istudju kien ta’ 95.5 jum fil-grupp MITT.

IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu seħħew żviluppaw f’7.5% (3/40) tal-pazjenti matul l-ewwel sena wara HSCT, inklużi candidemija waħda, xedosporjożi waħda (it-tnejn kienu irkaduti minn IFIs fil-passat), u żigomikożi 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 ġimgħa, b'164 pazjent jingħataw voriconazole għal aktar minn 6 xhur.

Popolazzjoni pedjatrika

Tlieta u ħamsin pazjent li kellhom bejn sentejn u <18-il sena ġew ikkurati b’voriconazole f’żewġ provi kiniċi, multiċentriċi, mhux komparattivi, b’tikketta mikxufa, prospettivi. Studju minnhom irreġistraw għalih 31 pazjent b’asperġillosi invażiva (IA) possibbli, ipprovata jew probabbli, li 14-il pazjent minnhom kellhom IA pprovata jew probabbli u kienu inklużi fl-analiżijiet tal-effikaċja MITT. It-tieni studju rreġistraw għalih 22 pazjent b’kandidjażi invażiva li tinkludi kandidemija (ICC), u kandidjażi esofaġeali (EC) li kienu jeħtieġu terapija primarja jew ta’ salvataġġ, li 17 minnhom kienu inklużi fl-analiżijiet 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 suġġett f'xi grupp ma kellu żieda fil-QTc ta' ≥60 msec mil-linja bażika. L-ebda suġġett ma esperjenza intervall li qabeż il-limitu potenzjalment klinikament rilevanti ta' 500 msec.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Karatteristiċi farmakokinetiċi ġenerali

Il-farmakokinetika ta' voriconazole ġiet deskritta f'suġġetti 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' asperġillosi (l-aktar pazjenti b'neoplażmi 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'suġġetti b'saħħithom.

Il-farmakokinetika ta' voriconazole mhix lineari minħabba s-saturazzjoni tal-metaboliżmu tiegħu. Kienet osservata żieda akbar minn proporzjonali fl-esponiment ma' dożi 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 (AUCτ). 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-suġġetti.

Assorbiment

Voriconazole huwa assorbit malajr u kważi kompletament wara amministrazzjoni orali, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plasma (Cmax) jinkisbu siegħa sa sagħtejn wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta ta' voriconazole wara amministrazzjoni orali hija stmata għal 96 %. Meta dożi multipli ta' voriconazole jiġu mogħtija ma' ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam, Cmax u AUCτ 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 jippreżenta polimorfiżmu 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 (AUCτ) erba' darbiet ogħla mill-metabolizzaturi omozigoti estensivi. Suġġetti li huma metabolizzaturi eterozigoti estensivi għandhom, bħala medja, esponiment għal voriconazole darbtejn ogħla 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, Cmax u AUCτ għal nisa żgħażagħ b'saħħithom kienu 83 % u 113 % ogħla, rispettivament, milli f'irġiel żgħażagħ b'saħħithom (18-45 sena)*.* Fl-istess studju, ma kinux osservati differenzi sinifikanti f’Cmax u AUCτ bejn irġiel anzjani b'saħħithom u nisa anzjani b'saħħithom (≥ 65 sena).

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

Anzjani

Fi studju ta' doża multipla orali l-Cmax u AUCτ f'irġiel anzjani b'saħħithom (≥ 65 sena) kienu 61% u 86 % ogħla, rispettivament, milli f'irġiel żgħażagħ b'saħħithom (18-45 sena). Ma kinux osservati differenzi sinifikanti f’Cmax u AUCτ bejn nisa anzjani b'saħħithom (≥ 65 sena) u nisa żgħażagħ b'saħħithom (18-45 sena).

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

Id-dożi rrakkomandati 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..Dożi multipli fil-vina ta’ 3, 4, 6, 7 u 8 mg/kg darbtejn kuljum u dożi 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. Dożi 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 (AUCτ) 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 dożi ta’ manteniment fil-vina ta’ 4 u 8 mg/kg darbtejn kuljum kienu kumparabbli ma’ dawk tal-adulti wara dożi 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 ħażin 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 bażi tal-analiżi farmakokinetika, adoloxxenti ta’ bejn 12 u 14-il sena li jiżnu anqas minn 50 kg għandhom jingħataw dożi 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 % ogħla f'suġġetti b'ċirrożi 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-demm ma kienx affettwat minn funzjoni indebolita tal-fwied.

Fi studju ta' doża multipla orali, AUCτkien simili f'suġġetti b'ċirrożi 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'ċirrożi tal-fwied severa (Child-Pugh C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

**5.3 Tagħrif 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 nstabet f'esponimenti tal-plasma simili għal dawk miksuba f'dożi terapewtiċi fin-nies, l-istess bħal aġenti antifungali oħra. Fil-firien, ġrieden u klieb, voriconazole kkawża wkoll bidliet adrenali minimi. Studji konvenzjonali tal-farmakoloġija tas-sigurtà, ġenotossiċità jew potenzjal karċinoġeniku ma kixfux periklu speċjali għan-nies.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni, voriconazole ntwera li huwa teratoġeniku fil-firien u embrijutossiku fil-fniek f'esponimenti sistemiċi ugwali għal dawk miksuba fin-nies b'dożi terapewtiċi. Fl-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien f'esponimenti aktar baxxi minn dawk miksuba fin-nies b'dożi 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 ġrieden irġiel jew nisa f’esponimenti simili għal dawk li nkisbu mill-bnedmin f’dożi terapewtiċi.

**6. TAGĦRIF 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 Inkompatibbilitajiet**

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.

* 1. **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 jittieħdu 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-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 GĦAT-TQEGĦID 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-aħħar tiġdid: Id-8 ta 'Frar 2018

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**ANNESS II**

1. **MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**
2. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
3. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 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-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati 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 aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

1. 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 ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju)*.*
* **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju**
* Kartuna ta’ twissijja għal-Pazjent għal Fototossiċità u SCC:
* Ifakkar lil pazjenti dwar ir-riskju ta’ fototossiċità u SCC tal-ġilda waqt it-trattament b’voriconazole.
* Ifakkar lil pazjenti meta u kif għandhom jirrappurtaw sinjali u sintomi rilevanti ta’ fototossiċità 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) waqt it-trattament b’voriconazole u biex jinfurmaw lil HCPs jekk jesperjenzaw anormalitajiet rilevanti tal-ġilda.

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA 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 JINGĦATA**

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

Jittieħedmill-ħalq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQXMIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqxmit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 JINGĦATA**

**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:

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI****Folja (Folja tal-fojl għal 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT**  |

Lot

|  |
| --- |
| **5. OĦRAJN** |

**TAGĦRIF LI GĦANDU 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. GĦAMLA 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 JINGĦATA**

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

Jittieħed mill-ħalq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ META JISKADI**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 JINGĦATA**

**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:

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI****Folja (Folja tal-fojl għal 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Accord

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT**  |

Lot

|  |
| --- |
| **5. OĦRAJN** |

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: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 tieħu 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-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet preskritta lilek biss. Tagħtihiex lil ħaddieħor. Tista’ tagħmlilhomil-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispiżjar 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 tieħu Voriconazole Accord

3. Kif għandek tieħu Voriconazole Accord

4. Effetti sekondarji possibbli

1. Kif taħżen Voriconazole Accord
2. 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 newtropenja (pazjenti li m’għandhomx għadd ta’ ċelloli bojod tad-demm 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-agħar, 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-superviżjoni ta' tabib.

**2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Voriconazole Accord**

**Tiħux Voriconazole Accord:**

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

Huwa importanti ħafna li tinforma lit-tabib jew spiżjar tiegħek jekk qiegħedtieħu jew ħadt 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 allerġija)
* Astemizole (użat għal allerġija)
* Cisapride (użat għal problemi ta' l-istonku)
* Pimozide (użat għall-kura ta' mard mentali)
* Quinidine (użat għaltaħbit tal-qalb irregolari)
* Ivabradine (użat għal sintomi ta’ insuffiċjenza kronika tal-qalb)
* Rifampicin (użat għall-kura tat-tuberkulosi)
* Efavirenz (użat għall-kura tal-HIV) f’dożi ta’ 400 mg u aktar darba kuljum
* Carbamazepine (użat għall-kura ta' attakki ta' puplesija )
* Phenobarbital (użat għal nuqqas ta' rqad sever u attakki ta' puplesija)
* Alkalojdi ta' l-ergotina (e.g., ergotamine, dihydroergotamine; użati għall-emigranja)
* Sirolimus (użat f'pazjenti tat-trapjanti)
* Ritonavir (użat għall-kura ta' l-HIV) f'dożi ta' 400 mg u aktar darbtejn kuljum
* St. John’s Wort (fexfiex) (suppliment erbali)
* Naloxegol (użat biex jittratta stitikezza kkawżata speċifikament minn mediċini tal-uġigħ, imsejħa opjojdi, (eż., mofina, oxycodone, fentanyl, tramadol, kodeina))
* Tolvaptan (użat biex jittratta iponatremija (livelli baxxi ta’ sodium fid-demm 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 linfoċitika kronika-CLL)

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

* jekk kellek reazzjoni allerġika 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-demm.
* jekk huwa magħruf li għandek kardjomijopatija, taħbit irregolari tal-qalb, taħbit tal-qalb bil-mod jew anormalità ta' l-elettrokardjogramma (ECG) imsejħa ‘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 sensittività akbar tal-ġilda għar-raġġi UV tax-xemx. Din tista’ tiżdied aktar b’mediċini oħra li jagħmlu l-ġilda sensittiva għad-dawl tax-xemx, bħal methotrexate. 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
	+ uġigħ 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 possibbilità żgħira li jista’ jiżviluppa kanċer tal-ġilda bl-użu fit-tul ta’ Voriconazole Accord**.**

Jekk tiżvluppa sinjali ta’ “insuffiċjenza adrenali” fejn il-glandoli adrenali ma jipproduċux ammonti adegwati ta’ ċerti ormoni ta’ sterojdi bħal cortisol li jistgħu jwasslu għal sintomi bħal: għeja kronika jew li ddum, dgħufija fil-muskoli, telf ta’ aptit, telf fil-piż, uġigħ addominali, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Jekk tiżviluppa sinjali ta’ “sindrome ta’ Cushing” fejn il-ġisem jipproduċi wisq mill-ormon cortisol li jista’ jwassal għal sintomi bħal: żieda 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-dirgħajn tirqaq, titbenġel malajr, zokkor għoli fid-demm, tkabbir ta’ xagħar eċċessiv, għaraq eċċessiv, jekk jogħġbok 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 jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Ċerti mediċini, meta jittieħdu fl-istess ħin 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 ħin:

* Ritonavir (użat għall-kura ta' l-HIV) f'dożi 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 ħin, 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-konċentrazzjoni 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 mixtieq:

* 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' rqad 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 mixtieqa bħal dardir u disturbi mestrwali)
* Alkalojdi 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 jittieħdu fl-istess ħin 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 (mediċini kontra l-uġiegħ li jintużaw għal proċeduri kirurġiċi)
* Oxycodone u opiates oħra li jaħdmu fuq tul ta’ żmien bħal hydrocodone (użati kontra l-uġigħ moderat u sever)
* Mediċini anti-infjammatorji non-sterojdali (e.ż. ibuprofen, diclofenac) (użati kontra l-uġigħ u infjammazzjoni)
* Fluconazole (użat għal infezzjonijiet fungali)
* Everolimus (użat għal trattament ta’ kanċer avanzat fil-kliewi u f’pazjenti bi trapjanti).
* Letermovir (użat għall-prevenzjoni tal-marda ta’ ċitomegalovirus (CMV) wara trapjant tal-mudullun)
* Ivacaftor: użat għat-trattament ta’ fibrożi ċistika
* Flucloxacillin (antibijotiku użat kontra infezzjonijiet batteriċi)

**Tqala u treddigħ**

Voriconazole Accord m'għandux jittieħed 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 tieħu Voriconazole Accord.

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta' magni**

Voriconazole Accord jista' jikkawża vista mċajpra jew sensittività skomda għad-dawl. Issuqx jew tħaddem 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 tieħu Voriconazole Accord.

**Voriconazole Accord fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola ta’ 50 mg, jiġifieri essenzjalment ‘ħielsa mis-sodium’.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola ta’ 200 mg, jiġifieri essenzjalment ‘ħielsa mis-sodium’.

**3. Kif għandektieħu Voriconazole Accord**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina 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 siegħagħall-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 ċirrożi ħafifagħal 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 kapaċi jibilgħuhom.

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

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tieħdu 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 tieħu pilloli aktar milli ordnat (jew jekk xi ħadd ieħor jieħu l-pilloli tiegħek) għandek tfittex parir mediku jew tmur fid-dipartiment ta' l-emerġenz ta' l-eqreb sptar immedjatament. Ħu miegħek il-kaxxa tal-pilloli Voriconazole Accord tiegħek. Tista’ tespejenza intolleranza mhux normali għad-dawl bħala riżultat li tkun ħadt aktar Voriconazole Accord milli suppost.

**Jekk tinsa tieħu Voriconazole Accord**

Huwa importanti li tieħu l-pilloli Voriconazole Accord tiegħek regolarment fl-istess ħin kuljum. Jekk tinsa tieħu doża, ħu d-doża tiegħek li jmiss meta dovut. Tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li nsejt.

**Jekk tieqaf tieħu Voriconazole Accord**

Ġie ppruvat li t-teħid tad-dożi kollha fil-ħinijiet 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’ ħu 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 terġax 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-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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 – Tiħux Voriconazole Accord u kellem tabib immedjatament**

* Raxx
* Suffejra;
* Bidla fit-testijiet tad-demm jew tal-funzjoni tal-fwied
* Pankrejatite

**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, intollerenza 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
* Uġigħ ta' ras
* Nefħa ta' l-estremitajiet
* Uġigħ 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-demm, ammonti baxxi ta' ċelluli msejħa pjastrini li jgħinu lid-demm biex jagħqad
* Livell baxx ta’ zokkor fid-demm, livell baxx ta’ potassium fid-demm, livell baxx ta’ sodium fid-demm
* Ansjetà, depressjoni, konfużjoni, aġitazzjoni, ma tkunx tista’ torqod, alluċinazzjonijiet
* Aċċessjonijiet, rogħda jew movimenti tal-muskoli mhux ikkontrollati, tnemnim jew sensazzjonijiet mhux normali tal-ġilda, żieda fit-ton tal-muskoli, ngħas, sturdament
* Ħruġ ta’ demm fl-għajnejn
* 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, uġigħ tas-sider, nefħa tal-wiċċ (ħalq, xufftejn u madwar l-għajnejn), akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmuni
* Stitikezza, indiġestjoni, infjammazzjoni tax-xufftejn
* Suffejra, 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
* Twaqqigħ tax-xagħar
* Uġigħ tad-dahar
* Insuffiċjenza tal-kliewi, demm fl-awrina, bidliet fit-testijiet tal-funzjoni tal-kliewi
* Ħruq mix-xemx jew reazzjoni severa tal-ġilda wara esponiment għad-dawl jew għax-xemx
* Kanċer tal-ġilda

Mhux komuni: jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 minn kull 100

* Sintomi qishom tal-influwenza, irritazzjoni u infjamazzjoni tal-passaġġ gastrointestinali, infjammazzjoni tas-sistema gastrointestinali li tikkawża dijarea assoċjata mal-antibijotiċi, infjammazzjoni tal-vini limfatiċi
* Infjammazzjoni tat-tessut irqiq li jiksi l-ħajt intern taż-żaqq u jiksi l-organi addominali
* Tkabbir tal-glandola limfatika (xi kultant bl-uġigħ), 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, uġigħ, tnemnim jew ħruq fl-idejn jew fis-saqajn
* Problemi bil-bilanċ jew koordinazzjoni
* Nefħa tal-moħħ
* Tara doppju, kundizzjonijiet serji tal-għajnejn li jinkludu: uġigħ u infjammazzjoni ta' l-għajnejn u tal-kpiepel ta' l-għajnejn, moviment mhux normali tal-għajnejn, ħsara lin-nervaturi tal-għajnejn li tirriżulta f’indeboliment tal-vista, nefħa fid-disk tal-għajnejnSensittività mnaqqsa għall-mess
* Sens anormali tat-togħma
* Diffikultajiet fis-smigħ, tisfir fil-widnejn, sturdament
* Infjammazzjoni ta’ ċerti organi interni - il-frixa u d-duwodenu, nefħa 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 titlef 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 allerġiċi tal-ġilda (xi kultant severi), li jinkludu kundizzjoni tal-ġilda ta’ periklu għall-ħajja li tikkawża bżieżaq u selħiet bl-uġigħ fil-ġilda u fil-membrani mukużi, speċjalment fil-ħalq urtikarjaħmura 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 allerġika jew rispons immunitarju esaġerat
* Infjammazzjoni tat-tessut ta’ madwar l-għadam

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-għajn
* Ħsara fin-nerv tal-għajnejn 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 allerġika ta’ periklu għall-ħajja
* Disturb fl-għaqid tad-demm
* Reazzjonijiet allerġiċi tal-ġilda (xi kultant severi), inkluż nefħa 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’uġigħ u b’qoxra kulur il-fidda, irritazzjoni tal-ġilda u l-membrani mukużi, 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 rrappurtati lit-tabib tiegħek immedjatament:

* 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-kliewi, it-tabib tiegħek għandu jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied u l-kliewi tiegħek billi jagħmillek testijiet tad-demm. Jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wġigħ 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 żieda fl-enzimi fil-fwied l-iktar ta’ spiss fit-tfal.

Jekk xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji jippersisti jew idejqek, jekk jogħġminngħid lit-tabib tiegħek.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermiertiegħek. 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-ispiżjar 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)\*. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen 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 ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża.Dawn il-miżuri jgħinugħall-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’ imnaqqxa 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-Tqegħid fis-Suq**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spanja

**Manifattur**

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola, PLA 3000

Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’{XX/SSSS}.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini:http://www.ema.europa.eu