

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Voriconazole Hikma 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 200 mg ta' voriconazole.

Wara r-rikostituzzjoni kull ml fih 10 mg ta' voriconazole. Ladarba jiġi rikostitwit jeħtieġ li jiġi mħallat aktar qabel jingħata.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih 217.6 mg sodju.

Kull kunjett fih 3,200 mg cyclodextrin.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għall-infużjoni)

Kejk abjad għal ofwajt lijofilizzat.

Il-pH tas-soluzzjoni rikostitwita hi 4.0 sa 7.0.

Osmolalità: 500 ± 50 mOsm/kg

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- Kura ta' aspergillosi invażiva.
- Kura ta' kandidemija 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 għandu jingħata primarjament lil pazjenti b'infezzjonijiet progressivi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.

Profilassi ta' infezzjonijiet fungali invażivi f'riċevitori alloġeniċi f'riskju għoli ta' trapjant ta' ċelluli steminali ematopojetici (hematopoietic stem cell transplant, HSCT).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Disturbi elettroliti bħal ipokalmija, ipomanjesemija u ipokalcimija għandhom jiġu mmonitorjati u korretti, jekk ikun meħtieġ, qabel ma tinbeda u waqt terapija b'voriconazole (ara sezzjoni 4.4).

Huwa rrikmandat li voriconazole jingħata b'rata massima ta' 3 mg/kg fis-siegħa fuq siegħa jew 3 siegħat.

Trattament

Adulti

Voriconazole Hikma 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni hu għal użu għol-vina biss. Forom ta' dożaġġ orali ta' voriconazole huma disponibbli minn manifatturi oħra.

It-terapija trid tinbeda bl-iskema speċifikata tad-doża inizjali aktar qawwija ta' voriconazole għol-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 iddettaljat 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

* Forom ta' dożaġġ orali ta' voriconazole huma disponibbli minn manifatturi oħra

**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) jehtieg evalwazzjoni b'attenzjoni tal-bilanċ benefiċċju-riskju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Agġustament tad-doża (Adulti)

Jekk il -pazjent ma jkunx kapaċi jiflaħ trattament fil-vina ta' 4 mg/kg darbtejn kuljum, naqqas id-doża għal 3 mg/kg darbtejn kuljum.

Jekk ir-rispons tal-pazjenti għat-trattament huwa inadegwat, id-doża ta' manteniment tista' tiżdied għal 300 mg darbtejn kuljum għal amministrazzjoni orali. Għal pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg id-doża orali tista' tiżdied għal 150 mg darbtejn kuljum.

Jekk pazjenti ma jistgħux jittolleraw it-trattament b'dawn id-doži aktar għoljin, naqqas id-doża orali b'50 mg kull darba għal 200 mg darbtejn kuljum (jew 100 mg darbtejn kuljum għal pazjenti li jiżnu anqas minn 40 kg) doża

F'każ ta' użu bħala profilassi, irreferi hawn isfel.

Tfal (2 sa <12-il sena) u adolexxenti żgħar li jiżnu inqas milli suppost (12 sa 14-il sena u <50 kg).

L-adolexxenti żgħar għandhom jingħataw doża ta' voriconazole bħal dik li tingħata fit-tfal peress li dawn jimmatabolizzaw voriconazole b'mod li jixbaħ aktar it-tfal milli fl-adulti.

L-iskema rrakkomandata tad-dożaġġ hija kif ġej:

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

* Forom ta' dożaġġ orali ta' voriconazole huma disponibbli minn manifatturi oħra

Nota: Fuq bażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni fi 112-il pazjent pedjatriku immunokompromess ta' bejn 2 u <12-il sena u 26 adolexxent immunokompromess ta' bejn 12 u <17-il sena.

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

Fl-adolexxenti 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 żgħażaġħ 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 ġol-vini tista' tiżdied bil-mod b'1 mg/kg kull darba. Jekk il-pazjent ma jkunx jista' jittollera t-trattament, id-doża ġol-vini għandha titnaqqas bil-mod b'1 mg/kg kull darba.

L-użu f'pazjenti pedjatriki li għandhom minn sentejn sa <12-il sena b'insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliwi 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 (invasive fungal infection, IFI), kif definit minn newtopenija jew immunosoppressjoni. Tista' titkompla biss għal 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 ta' 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 fi profilassi, aġġustamenti fid-doża mhumix irrakkomandati fil-każ ta' nuqqas ta' effikaċja jew każijiet avversi assoċjati mat-trattament. Fil-każ ta' każijiet avversi assoċjati mat-

trattament, it-twaqqif ta' voriconazole u l-użu ta' mediċini antifungali alternattivi għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Agġustamenti fid-dożaġġ f'każ ta' għoti ta' mediċini differenti flimkien

Rifabutin jew phenytoin jistgħu jingħataw flimkien ma' voriconazole jekk id-doża ta' manteniment ta' voriconazole tiżdied għal 5 mg/kg għol-vini darbtejn kuljum, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5.

Efavirenz jista' jingħata flimkien ma' voriconazole jekk id-doża ta' manteniment ta' voriconazole tiżdied għal 400 mg kull 12-il siegħa u d-doża ta' efavirenz titnaqqas b'50 %, i.e. għal 300 mg darba kuljum. Meta t-trattament b'voriconazole jitwaqqaf, id-dożaġġ inizjali ta' efavirenz għandu jkun mibdul għal li kien (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

F'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi moderata għal severa (tneħħija tal -kreatinina < 50 ml/min), isseħħ l-akkumulazzjoni tal-prodott mogħti għol-vini, SBECD. Voriconazole orali għandu jingħata lil dawn il-pazjenti, sakemm valutazzjoni tal-benefiċċju tar-riskju tal-pazjent ma tiġġustifikax l - użu ta' voriconazole għol-vini. Il-livelli ta' kreatinina fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib f'dawn il-pazjenti u, jekk isiru xi żjidi, għandha tingħata kunsiderazzjoni li t-terapija b'voriconazole orali tiġi mibdula (ara sezzjoni 5.2). Voriconazole jiġi emodijalizzat bi tneħħija ta' 121 ml/min. Sessjoni ta' emodijaliżi ta' 4 sigħat ma tneħħix ammont suffiċjenti ta' voriconazole biex teħtieġ agġustament tad-doża.

Il-prodott mogħti għol-vini, SBECD, jiġi hemodijalizzat bi tneħħija ta' 55 ml/min.

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

Voriconazole ġie assoċjat ma' elevazzjonijiet f'testijiet tal-funzjoni tal-fwied u sinjali kliniċi ta' ħsara fil-fwied, bhas-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 għadhom ma ġewx stabbiliti. Id-dejta disponibbli bħalissa hija deskritta f'sezzjoni 4.8 u 5.1, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Metodu ta' kif jingħata

Voriconazole Hikma jeħtieġ rikostituzzjoni u dilwizzjoni (ara sezzjoni 6.6) qabel jingħata bħala infużjoni fil-vini. Mhux għal injezzjoni bolus.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal eċċipjenti mnizzla f'sezzjoni 6.1.

L-amministrazzjoni flimkien mas-sottostratti ta' CYP3A4, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, 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' 400mg jew aktar darba kuljum huwa kontraindikata, billi efavirenz inaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plażma 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-plażma f'suġġetti b'saħħithom f'din id-doża (ara sezzjoni 4.5, għal dożi aktar baxxi ara sezzjoni 4.4).

L-amministrazzjoni flimkien ma' alkaloidi tal-ergotina (ergotamine, dihydroergotamine), li huma sottostrati ta' CYP3A4, billi konċentrazzjonijiet akbar ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jwasslu għal ergotizmu (ara sezzjoni 4.5).

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

L-amministrazzjoni ta' voriconazole flimkien ma' naloxegol, substrat ta' CYP3A4, billi konċentrazzjonijiet akbar ta' naloxegol fil-plażma jistgħu jikkawżaw sintomi tat-twaqqif tal-opjojdi (ara sezzjoni 4.5).

L-amministrazzjoni ta' voriconazole flimkien ma' tolcapten billi inibituri qawwija ta' CYP3A4 bħal voriconazole jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' tolcapten fil-plażma b'mod sinifikanti (ara sezzjoni 4.5).

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

L-amministrazzjoni flimkien ma' venetoclax fil-bidu u matul il-fażi ta' titrazzjoni tad-doża ta' venetoclax peress li voriconazole x'aktarx li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' venetoclax fil-plażma 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 Hikma jiġi ordnat lil pazjenti b'sensittività eċċessiva għal sustanzi antifungali oħra (ara wkoll sezzjoni 4.8).

Tul tat-trattament

It-tul tat-trattament bil-formulazzjoni ġol-vini għandu jkun mhux aktar minn 6 xhur (ara sezzjoni 5.3).

Kardjovaskulari

Voriconazole ġie assoċjat ma' titwil ta' l-intervall QTc. Kien hemm każijiet rari ta' *torsades de pointes* f'pazjenti jiehdu voriconazole li kellhom fatturi ta' riskju, bħal storja ta' kemjoterapija kardjotossika, kardjomijopatiya, ipokalmja u prodotti mediċinali konkomitanti li setgħu kkontribwew.

Voriconazole għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti li għandhom kondizzjonijiet potenzjalment proarritmiċi, bħal:

- Titwil kongenitu jew akkwizit tal-QTc.
- Kardjomijopatiya, b'mod partikolari meta jkun hemm insuffiċjenza tal-qalb.
- Tahbit tal-qalb bil-mod ħafna.
- Arritmiji sintomatiċi eżistenti.
- Prodotti mediċinali konkomitanti li huma magħrufa li jtaflu l-intervall QTc. Disturbi elettroliti bħal ipokalmja, ipomanjesemija u ipokalcimja 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 wahdiena 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).

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, predominantament fwawar u dardir, ġew osservati matul amministrazzjoni tal-formolazzjoni ġol-vini ta' voriconazole. Jiddependi fuq is-severità tas-sintomi, għandha tingħata kunsiderazzjoni għat-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Tossiċità tal-fwied

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

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied

Pazjenti li jirċievu voriconazole 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 u għallinqas darba fil-ġimgħa għall-ewwel xahar tal-kura. It-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 Hikma 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 dermatologiċi serji

- Fototossiċità
Barra minn hekk Voriconazole Hikma kien assoċjat ma' fototossiċità li tinkludi reazzjonijiet bħal nemex, lentigo, u keratozi aktinika u pseudoporphyria. Hemm riskju potenzjali akbar ta' reazzjonijiet/tossiċità fil-ġilda bl-użu konkomitanti ta' aġenti fotosensitizzanti (eż.

methotrexate, eċċ). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha, inklużi tfal, jevitaw esponiment għal dawli tax-xemx dirett waqt il-kura b'Voriconazole Hikma u jużaw miżuri bħal hwejjeg protettivi jew skrin biex jipproteġhom 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 (SCC) (inkluż SCC tal-ġilda *in situ*, jew il-marda ta' Bowen) kien irrappurtat f'pazjenti, li xi whud minnhom irrappurtaw reazzjonijiet fototossiċi fil-passat. Jekk ikun hemm reazzjonijiet fototossiċi għandu jittiehed parir multidixxiplinari, it-twaqqif ta' Voriconazole Hikma u l-użu ta' mediċini antifungal alternattivi għandu jiġi kkunsidrat u l-pazjent għandu jintbagħat għand dermatologu. Izda, jekk Voriconazole Hikma jtkompla għandha titwettaq evalwazzjoni dermatologika fuq bażi sistematika u regolari, biex tippermetti l-iżvelar bikri u l-immaniġġjar ta' leżjonijiet premalinni. Voriconazole Hikma għandu jitwaqqaf jekk jiġi identifikati leżjonijiet premalinni tal-ġilda jew karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi (ara hawn taht is-sezzjoni Trattament fit-tul).
- Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda
Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, severe cutaneous adverse reactions) li jinkludu sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, Steven-Johnson syndrome), nekroliżi epidermika tossika (TEN, toxic epidermal necrolysis), u reazzjoni għall-mediċina b'sintomi ta' esinofilja u sistemici (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati bl-użu ta' voriconazole. Jekk pazjent jiżviluppa raxx, hu għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib u Voriconazole Hikma jitwaqqaf jekk il-leżjonijiet jissoktaw.

Avvenimenti adrenalni

Ġew irrappurtati każijiet reversibbli ta' insuffiċjenza adrenalni f'pazjenti li kienu qed jirċievu azoles, inkluż voriconazole. Ġiet irrappurtata insuffiċjenza adrenalni f'pazjenti li kienu qed jirċievu azoles bi jew mingħajr kortikosteroidi fl-istess waqt. F'pazjenti li kienu qed jirċievu azoles mingħajr kortikosteroidi, l-insuffiċjenza adrenalni hija relatata ma' inibizzjoni diretta ta' steroidoġenesi mill-azoles. F'pazjenti li jiehdu kortikosteroidi, inibizzjoni ta' CYP3A4 assoċjata ma' voriconazole tal-metaboliżmu tagħhom tista' twassal għal kortikosteroidi żejda u soppressjoni adrenalni (ara sezzjoni 4.5). Is-sindrome ta' Cushing bi u mingħajr insuffiċjenza adrenalni sussegwenti ġie rrapportat ukoll f'pazjenti li jirċievu voriconazole flimkien ma' kortikosteroidi.

Pazjenti li jkunu qed jiehdu trattament fit-tul b'voriconazole u kortikosteroidi (inklużi kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs eż. budesonide u kortikosteroidi ġol-imnieher) għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għad-disfunzjoni tal-kortiċi adrenalni kemm matul it-trattament u kemm meta jitwaqqaf voriconazole (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjoni biex ifittxu kura medika immedjata jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi tas-sindrome ta' Cushing jew insuffiċjenza adrenalni.

Trattament fit-tul

Esponiment fit-tul (trattament jew profilassi) li jkun aktar minn 180 jum (6 xhur) jehtieg 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 Hikma (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (SCC) (inkluż SCC fil-ġilda *in situ*, jew il-marda ta'

Bowen) kienet irrappurtata f'pazjenti li rċievu trattament fit-tul ta' Voriconazole Hikma (ara sezzjoni 4.8).

Kien hemm rapporti ta' perijostite (*periostitis*) mhux infettiva b'livelli ta' fluoride u alkaline phosphate għoljin f'pazjenti tat-trapjanti. It-twaqqif ta' Voriconazole Hikma għandu jiġi kkunsidrat

wara pariri multidixxiplinari jekk il-pazjent jiżviluppa uġiġh fl-ghadam 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 mċajpra, newrite tal-ghajn u papilloedema (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet avversi tal-kliewi

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

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi

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

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-frixa

Pazjenti, speċjalment tfal, b'fatturi ta' riskju għal pankreatite akuta (eż., kemoterapija riċenti, trapjant ta' ċelluli steminali fid-demem [haematopoietic stem cell transplantation, HSCT]), għandhom ikunu mmonitorati b'attenzjoni matul kura b'voriconazole. Eżami ta' amylase jew ta' lipase fis-serum jista' jkun indikat f'dawn iċ-ċirkustanzi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja f'suġġetti tfal li għandhom anqas minn sentejn ma gietx stabbilita (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Voriconazole huwa indikat għal pazjenti tfal ta' sentejn jew akbar. Giet osservata frekwenza oġhla ta' żidiet ta' enzimi fil-fwied 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 u <12-il sena b'assorbiment hażin 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 oġhla fil-popolazzjoni fit-tfal. Billi giet irrappurtata evoluzzjoni lejn SCC, miżuri stretti għall-protezzjoni mid-dawl huma meħtieġa f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Fi tfal li jesperjenzaw feriti tax-xjuħija minħabba d-dawl bħal lentigini jew nemex, hu rakkomandat li jevitaw ix-xemx u li jsir follow-up dermatoloġiku anki wara t-twaqqif tat-trattament.

Profilassi

F'każ ta' każijiet avversi assoċjati mat-trattament (epatotossiċità, reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu fetossiċità u SCC, disturbi tal-vista severi jew fit-tul u perjosità), it-twaqqif ta' voriconazole u l-użu ta' mediċini antifungal alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati.

Phenytoin (sottostrat 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 sottostrat ta' CYP3A4)

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

Glasdegib (substrat ta' CYP3A4)

L-ghoti flimkien ma' voriconazole hu mistenni jżid i l-koncentrazzjonijiet ta' glasdegib fil-plażma u jżid ir-riskju ta' titwil tal-QTc (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-ECG frekwenti.

Inibituri ta' tyrosine kinase (substrat ta' CYP3A4)

L-ghoti ta' voriconazole flimkien ma' inibituri ta' tyrosine kinase immetabolizzati minn CYP3A4 hu mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet tal-inibitur ta' tyrosine kinase fil-plażma u r-riskju ta' reazzjonijiet avversi. Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, hu rakkomandat li titnaqqas id-doża tal-inibitur ta' tyrosine kinase u li jkun hemm monitoraġġ kliniku mill-qrib (ara sezzjoni 4.5).

Rifabutin (induttur qawwi ta' CYP450)

Huwa rakkomandat monitoraġġ attent tal-ghadd shih ta' ċelloli bojod u ħomor fid-demm u tar-reazzjonijiet avversi għal rifabutin (e.ż., 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 sottostrat 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 tiġi ġustifikata l-użu ta' voriconazole (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Everolimus (sottostrat CYP3A4, sottostrat P-gp)

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

Methadone (sottostrat CYP3A4)

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

Opiates li jaġixxu għal żmien qasir (sottostrat CYP3A4)

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

Opiates li jaġixxu fuq żmien twil (sottostrat CYP3A4)

Tnaqqis fid-doża ta' oxycodone u opiates oħra li jahdmu fuq tul ta' żmien u mmetabolizzati minn

CYP3A4 (eż. hydrocodone) għandu jkun ikkunsidrat meta jingħataw flimkien ma' voriconazole. Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ frekwenti għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' opiate (ara sezzjoni 4.5).

Fluconazole (inibitur ta' CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4)

Amministrazzjoni ta' voriconazole li jittiehed mill-halq flimkien ma' fluconazole li jittiehed mill-halq rriżulta f'żieda sinifikanti f'C_{max} u AUC_τ ta' voriconazole f'suġġetti b'saħħithom. It-tnaqqis fid-doża u/jew fil-frekwenza ta' voriconazole u fluconazole li xxejjen dan l-effett għadha ma gietx stabbilita.

Monitoraġġ ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' voriconazole huwa rrakkomandat jekk voriconazole se jintuża wara fluconazole (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

'Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 217,6 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 10,9% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li ħandu jittiehed kuljum minn adult.

Cyclodextrins

It-trab għal soluzzjoni għall-infużjoni fih cyclodextrins (3,200 mg cyclodextrins f'kull kunjett li huwa ekwivalenti għal 160 mg/ml meta jiġi rikostitwit f'20 ml, ara sezzjonijiet 2 u 6.1) li jistgħu jinfluwenzaw

il-proprietajiet (bħat-tossicità) tas-sustanza attiva u ta' mediċini oħra. L-aspetti tas-sigurtà tascyclodextrins ġew ikkunsidrati matul l-evalwazzjoni ta' żvilupp u ta' sigurtà tal-prodott mediċinali.

Peress li s-cyclodextrins jiġu eliminati mill-kliwi, f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi moderata sa severa, tista' sseħħ akkumulazzjoni ta' cyclodextrin''.

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 għas-sustanzi mmetabolizzati minn CYP3A4 minħabba li voriconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4 għalkemm iż-żieda fl-AUC tiddependi fuq is-sustratt (ara t-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 rilevanti għal popolazzjonijiet u rotot oħra ta' amministrazzjoni.

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

Tabella tal-interazzjonijiet

Interazzjonijiet bejn voriconazole u prodotti mediċinali oħra huma mnizzla fit -tabella t'hawn taħt (darba kuljum bħala "QD", darbtejn kuljum bħala "BID", tlett darbtejn kuljum bħala "TID" u mhux determinat bħala "ND"). Id-direzzjoni tal-vleġġa għal kull parametru farmakokinetiku hija bbażata fuq livell ta' kunfidenza ta' 90% tal-medda geometrika medja fi hdan (↔), taħt (↓) jew 'il

fuq (↑) mil-medda ta' 80-125%. L-asterisk (*) jindika interazzjoni miż-żewġ naħat. L-AUC_{0-∞}, AUC_t u AUC_{0-∞} jirrapreżentaw l-arja ta' taħt il-kurva għal interval ta' dożaġġ, minn hin zero sal-aħħar kejl kwantifikabbli u minn hin zero sal-infinità, rispettivament.

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

Prodott mediċinali <i>[Mekkaniżmu ta' interazzjoni]</i>	Interazzjoni Bdil fil-medja ġeometrika tal-interazzjoni (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' mediċini ohra
Astemizole, cisapride, pimozone, quinidine, terfenadine u ivabradine <i>[sottostrati ta' CYP3A4]</i>	Għalkemm mhux studjat, zieda fil-livelli ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma tista' twassal f'titwil tal-QTc u okkażjonijiet rari ta' torsades de pointes.	Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)
Carbamazepine u barbiturates li jaġixxu għal żmien twil (li jinkludu iżda mhumiex limitati għal:phenobarbital, mephobarbital) <i>[indutturi qawwjin ta' CYP450]</i>	Għalkemm mhux studjat, carbamazepine u barbiturates li jaġixxu għal żmien twil x'aktarx inaqqsu b'mod sinifikanti l-livell ta' voriconazole fil-plażma	Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)
Efavirenz (inibitur ta' non-nucleoside reverse transcriptase) <i>[induttur ta' CYP450; induttur u sottostrat ta' CYP3A4]</i> Efavirenz 400 mg QD, li jingħata flimkien ma' voriconazole 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, mogħti flimkien ma' voriconazole 400 mg BID)*	Efavirenz C _{max} ↑ 38% Efavirenz AUC _τ ↑ 44% Voriconazole C _{max} ↓ 61% Voriconazole AUC _τ ↓ 77% Ikkomparat ma' efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C _{max} ↔ Efavirenz AUC _τ ↑ 17% Ikkomparat ma' voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C _{max} ↑ 23% Voriconazole AUC _τ ↓ 7%	Użu ta' doži standard ta' voriconazole ma' doži ta' efavirenz 400 mg QD jew oghla hu kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Voriconazole jista' jkun amministrat flimkien ma' efavirenz jekk id-doża ta' manteniment ta' voriconazole tiżdied għal 400 mg BID u d-doża ta' efavirenz titnaqqas għal 300 mg QD. Meta t-trattament b'voriconazole jitwaqqaf, id-doża tal-bidu ta' efavirenz għandha terġa' tinbeda (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Alkaloidi tal-ergotina (li jinkludu iżda mhumiex limitati għal:ergotamine u dihydroergotamine) <i>[sottostrati ta' CYP3A4]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole x'aktarx iżid il-livelli ta' alkaloidi tal-ergotina fil-plażma u jwassal għal ergotiżmu.	Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)
Lurasidone <i>[substrat ta' CYP3A4]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole x'aktarx li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' lurasidone fil-plażma b'mod	Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)

Prodott mediċinali <i>[Mekkaniżmu ta' interazzjoni]</i>	Interazzjoni Bdil fil-medja ġeometrika tal-interazzjoni (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' mediċini oħra
	sinifikanti.	
Naloxegol <i>[substrat ta' CYP3A4]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole x'aktarx li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' naloxegol fil-plażma b'mod sinifikanti.	Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)
Rifabutin <i>[induttur qawwi ta' CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (amministrat flimkien ma' voriconazole 350 mg BID)* 300 mg QD (amministrat flimkien ma' voriconazole 400 mg BID)*	 Voriconazole C _{max} ↓ 69% Voriconazole AUC _τ ↓ 78% Ikkomporat ma' voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C _{max} ↓ 4% Voriconazole AUC _τ ↓ 32% Rifabutin C _{max} ↑ 195% Rifabutin AUC _τ ↑ 331% Ikkomparat ma' voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C _{max} ↑ 104% Voriconazole AUC _τ ↑ 87%	Użu ta' voriconazole flimkien ma' rifabutin għandu jiġi evitat għajr meta l-benefiċċju jisboq i-riskju. Id-doża ta' manteniment ta' voriconazole tista' tiżdied għal 5 mg/kg fil-vina BID jew minn 200 mg għal 350 mg b'mod orali BID (100 mg sa 200 mg b'mod orali BID f'pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg) (ara sezzjoni 4.2). Monitoraġġ attent tal-ġadd shih ta' ċelloli tad-dem u tar-reazzjonijiet avversi għal rifabutin (eż., uveite) hu rakkomandat meta rifabutin jiġi amministrat flimkien ma' voriconazole.
Rifampicin (600 mg QD) <i>[induttur qawwi ta' CYP450]</i>	Voriconazole C _{max} ↓ 93% Voriconazole AUC _τ ↓ 96%	Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)
Ritonavir (inibitur ta' protease) <i>[induttur qawwi ta' CYP450; inibitur u sottostrat ta' CYP3A4]</i> Doża għolja (400 mg BID) Doża baxxa (100 mg BID)*	 Ritonavir C _{max} and AUC _τ ↔ Voriconazole C _{max} ↓ 66% Voriconazole AUC _τ ↓ 82% Ritonavir C _{max} ↓ 25% Ritonavir AUC _τ ↓ 13% Voriconazole C _{max} ↓ 24% Voriconazole AUC _τ ↓ 39%	 Voriconazole flimkien ma' doži għoljin ta' ritonavir (400 mg u oghla BID) hu kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Amministrazzjoni ta' voriconazole u doża baxxa ta' ritonavir (100 mg BID) għandu jiġi evitat, għajr meta l-istima tal-benefiċċju u r-riskju tal-pazjent jiġġustifika l-użu ta' voriconazole.
St John's Wort (fexfiex) <i>[Induttur ta' CYP450; Induttur ta' P-gp]</i> 300 mg TID (mogħti flimkien ma' doża waħda ta' voriconazole 400 mg)	Fi studju indipendenti ppubblikat, Voriconazole AUC _{0-∞} ↓ 59%	Kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)
Tolvaptan	Għalkemm ma ġiex studjat,	Kontraindikati (ara

Prodott mediċinali <i>[Mekkaniżmu ta' interazzjoni]</i>	Interazzjoni Bdil fil-medja ġeometrika tal-interazzjoni (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' mediċini oħra
<i>[substrat ta' CYP3A]</i>	voriconazole x'aktarx li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tolvaptan fil-plażma b'mod sinifikanti.	sezzjoni 4.3)
Venetoclax <i>[sustratt ta' CYP3A]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole x'aktarx li jżid ilkonċentrazzjonijiet ta' venetoclax fil-plażma b'mod sinifikanti.	L-ghoti fl-istess hin ta' voriconazole huwa kontraindikat fil-bidu u matul il-fażi ta' titrazzjoni tad-doża ta' venetoclax (ara sezzjoni 4.3). Hu mehtieg tnaqqis fid-doża ta' venetoclax, kif indikat fl-informazzjoni ta' kif għandu jiġi preskritt venetoclax waqt dożaġġ kostanti ta' kuljum; huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità.
Fluconazole (200 mg QD) <i>[inibitur ta' CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A4]</i>	Voriconazole C _{max} ↑ 57% Voriconazole AUC _τ ↑ 79% Fluconazole C _{max} ND Fluconazole AUC _τ ND	Id-doża mnaqqsa u/jew il-frekwenza ta' voriconazole u fluconazole li telimina dan l-effett ma gietx stabilita. Monitoraġġ għal każijiet avversi assoċjati ma' voriconazole huwa rakkomandat jekk voriconazole ser jintuża b'mod sekwenzjali wara fluconazole.
Phenytoin <i>[sottostrat ta' CYP2C9 u induttur qawwia ta' CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (amministrazzjoni flimkien ma' voriconazole 400 mg BID)*	Voriconazole C _{max} ↓ 49% Voriconazole AUC _τ ↓ 69% Phenytoin C _{max} ↑ 67% Phenytoin AUC _τ ↑ 81% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C _{max} ↑ 34% Voriconazole AUC _τ ↑ 39%	L-użu ta' voriconazole flimkien ma' phenytoin għandu jiġi evitat għajr meta l-benefiċċju jisboq ir-riskju. Huwa rakkomandat 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 IV BID jew minn 200 mg sa 400 mg BID orali, (100 mg sa 200 mg BID orali f'pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg) (ara sezzjoni 4.2).
Letemovir <i>[induttur ta' CYP2C9 u CYP2C19]</i>	Voriconazole C _{max} ↓ 39% Voriconazole AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazole C ₁₂ ↓ 51%	Jekk l-ghoti ta' voriconazole flimkien ma' letemovir ma jistax jiġi evitat, immonitorja għal telf fl-effettività ta' voriconazole.
Flucloxacillin [induttur ta' CYP450]	Kien hemm rapporti ta' tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plażma.	Jekk l-ghoti konkomittanti ta' voriconazole ma' flucloxacillin ma jistax jiġi evitat, għandu jkun hemm monitoraġġ għal telf

Prodott mediċinali <i>[Mekkaniżmu ta' interazzjoni]</i>	Interazzjoni Bdil fil-medja ġeometrika tal-interazzjoni (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' mediċini oħra
		potenzjali tal-effikaċja ta' voriconazole (eż. permezz ta' monitoraġġ terapewtiku tal-mediċina); tista' tkun meħtieġa żieda fid-doża ta' voriconazole.
Glasdegib <i>[Substrat ta' CYP3A4]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole aktarx iżid il-konċentrazzjonijiet ta' glasdegib fil-plażma u jżid ir-riskju ta' titwil tal-QTc.	Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-ECG frekwenti (ara sezzjoni 4.4).
Inibituri ta' tyrosine kinase (li jinkludu iżda mhumiex limitati għal: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[substrati ta' CYP3A4]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' inibituri ta' tyrosine kinase fil-plażma li huma mmetabolizzati minn CYP3A4.	Jekk l-użu konkomitanti ma jistax jiġi evitat, hu rakkomandat li titnaqqas id-doża tal-inibitur ta' tyrosine kinase u li jkun hemm monitoraġġ kliniku mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Antikoagulanti Warfarin (doża waħda ta' 30 mg amministrata flimkien ma' 300 mg BID voriconazole) <i>[sottostrat ta' CYP2C9]</i> Kumarini orali oħra (li jinkludu iżda mhumiex limitati għal: phenprocoumon, acenocoumarol) <i>[sottostrati ta' CYP2C9 u CYP3A4]</i>	Żieda massima fil-ħin li jieħu biex jagħqad (prothrombin time) kien ta' madwar darbtejn Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-livelli tal-konċentrazzjonijiet ta' kumarini fil-plażma li jistgħu ddewmu l-ħin li jieħu biex jagħqad.	Monitoraġġ mill-qrib tal-ħin li jieħu d-demm biex jagħqad jew testijiet oħra xierqa ta' antikoagulazzjoni huwa rakkomandat, u d-doża tal-antikoagulanti għandha tkun aġġustata kif jixraq.
Ivacaftor <i>[sustrat ta' CYP3A4]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole x'aktarx li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ivacaftor fil-plażma b'riskju ta' żieda ta' reazzjonijiet avversi.	Hu rakkomandat it-tnaqqis fiddoża ta' ivacaftor.
Benzodiazepines <i>[sottostrati ta' CYP3A4]</i> Midazolam (doża waħda ta' 0.05 mg/kg IV) Midazolam (doża waħda ta' 7.5 mg orali) Benzodiazepines oħra (li jinkludu iżda mhumiex limitati għal: triazolam, alprazolam)	Fi studju indipendenti ppubblikat, Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3.7 darbiet Fi studju indipendenti ppubblikat, Midazolam C _{max} ↑ 3.8 darbiet Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10.3 darbiet Għalkemm mhux studjat, voriconazole li x'aktarx iżid il-livelli ta' konċentrazzjoni ta'	Tnaqqis fid-doża ta' benzodiazepines għandu jkun ikkkunsidrat.

Prodott mediċinali [Mekkaniżmu ta' interazzjoni]	Interazzjoni Bdil fil-medja ġeometrika tal- interazzjoni (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' mediċini ohra
	benzodiazepines ohra fil-plażma li jiġu metabolizzati b'CYP3A4 u jwasslu għal effett sedattiv fit- tul.	
Immunosoppressanti [sottostrati ta' CYP3A4]		
Sirolimus (doża waħda ta' 2 mg)	Fi studju indipendenti ppubblikat, Sirolimus C_{max} ↑ 6.6-darbiet Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-il darba	Amministrazzjoni ta' voriconazole u sirolimus hu kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Everolimus [substrat ta' P-gp ukoll]	Għalkemm ma ġiex studjat, voriconazole x'aktarx li jżid il- konċentrazzjonijiet ta' everolimus fil-plażma b'mod sinifikanti.	Amministrazzjoni ta' voriconazole flimkien ma' everolimus mhijiex rakkomandata għax voriconazole huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' everolimus b'mod sinifikanti (ara sezzjoni 4.4).
Ciclosporin (f'riċevituri stabbli ta' trapjant tal-kliewi li qed jirċievu terapija kronika b'ciklosporin)	Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUC_{τ} ↑ 70%	Meta jinbeda voriconazole f'pazjenti li diġà jkunu qegħdin jirċievu ciclosporin huwa rakkomandat li d-doża ta' ciclosporin titnaqqas b'nofs u l- livell ta' ciclosporin jiġi mmonitorat b'attenzjoni. Livelli ogħla ta' ciclosporin ġew assoċjati b'nefrotossicità. <u>Meta voriconazole jitwaqqaf, il-livelli ta' ciclosporin għandhom jiġu monitorati bir-reqqa u d-doża miżjuda kif mehtieg.</u>
Tacrolimus (doża waħda ta' 0.1 mg/kg)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_{τ} ↑ 221%	Meta jinbeda voriconazole f'pazjenti li diġà jkunu qegħdin jirċievu tacrolimus huwa rakkomandat li d-doża ta' tacrolimus titnaqqas b'terz tad- doża originali u l-livell ta' tacrolimus jiġi mmonitorat b'attenzjoni. Livelli ogħla ta' tacrolimus ġew assoċjati b'nefrotossicità. <u>Meta voriconazole jitwaqqaf, il-livelli ta' tacrolimus għandhom jiġu monitorati bir-reqqa u d-doża miżjuda kif mehtieg.</u>

Prodott mediċinali <i>[Mekkaniżmu ta' interazzjoni]</i>	Interazzjoni Bdil fil-medja ġeometrika tal-interazzjoni (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' mediċini oħra
Opiates li jaħdmu fuq tul ta' żmien <i>[sottostrati ta' CYP3A4]</i> Oxycodone (doża waħda ta' 10 mg)	Fi studju indipendenti ppubblikat, Oxycodone C_{max} ↑ 1.7 darbiet Oxycodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3.6 darbiet	Tnaqqis fid-doża ta' oxycodone u opiates oħra li jaħdmu fuq tul ta' żmien immetabolizzati b'CYP3A4 (eż., hydrocodone) għandu jkun ikkonsidrat. Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ frekwenti għal każijiet avversi assoċjati ma' opiates.
Methadone (32-100 mg QD) <i>[sottostrat ta' CYP3A4]</i>	R-methadone (active) C_{max} ↑ 31% R-methadone (active) AUC_{τ} ↑ 47% S-methadone C_{max} ↑ 65% S-methadone AUC_{τ} ↑ 103%	Monitoraġġ frekwenti għal każijiet avversi u tssicITÀ relatati ma' methadone, li jinkludu titwil tal-QTc, hu rakkomandat. Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' methadone.
Mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (non-steroidal anti-inflammatory Drugs, NSAIDs) <i>[sottostrati ta' CYP2C9]</i> Ibuprofen (doża waħda ta' 400 mg) Diclofenac (doża waħda ta' 50 mg)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Monitoraġġ frekwenti għal reazzjonijiet avversi u tossicITÀ relatati ma' NSAIDs huwa rakkomandat. Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' NSAIDs.
Omeprazole (40 mg QD)* <i>[inibitur ta' CYP2C19; sottostrat ta' CYP2C19 u CYP3A4]</i>	Omeprazole C_{max} ↑ 116% Omeprazole AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 41% Inibituri oħra tal-proton-pump li huma sottostrati ta' CYP2C19 jistgħu wkoll jiġi inibiti minn voriconazole u jistgħu jirriżultaw f'koncentrazzjonijiet oġhla ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma.	L-ebda aġġustament fid-doża m'huwa rakkomandat. Meta jinbeda voriconazole f'pazjenti li diġà jkunu qegħdin jirċievu doži ta' omeprazole ta' 40 mg jew aktar, huwa rakkomandat li d-doża tonqos b'nofs.
Kontraċettivi orali* <i>[sottostrat ta' CYP3A4; inibitur ta' CYP2C19]</i> Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisterone C_{max} ↑ 15% Norethisterone AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 46%	Monitoraġġ ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' kontraċettivi orali, kif ukoll dawk relatati ma' voriconazole, huwa rakkomandat.

Prodott mediċinali <i>[Mekkaniżmu ta' interazzjoni]</i>	Interazzjoni Bdil fil-medja ġeometrika tal-interazzjoni (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' mediċini oħra
Opiates li jaġixxu għal hin qasir <i>[sottostrati ta' CYP3A4]</i> Alfentanil (doża wahda ta' 20 µg/kg, flimkien ma' naloxone) Fentanyl (5 µg/kg single dose)	Fi studju indipendenti ppublikat, Alfentanil AUC_∞ ↑ 6 darbiet Fi studju indipendenti ppublikat, Fentanyl AUC_∞ ↑ 1.34 darbiet	Tnaqqis fid-doża ta' alfentanil, fentanyl u opiates oħra li jaġixxu għal żmien qasir bi struttura simili għal alfentanil u metabolizzanti minn CYP3A4 (eż. sufentanil) għandhom ikunu kkunsidrati. Monitoraġġ estiż u frekwenti huwa rakkomandat f'pazjenti b'depressjoni respiratorja u reazzjonijiet avversi oħra assoċjati ma' opiates.
Statins (eż. lovastatin) <i>[sottostrati ta' CYP3A4]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-livelli ta' statins fil-plażma li huma metabolizzati minn CYP3A4 u jista' jwassal għal rabdomijolizi.	Jekk l-ghoti ta' voriconazole flimkien ma' statins immetabolizzati minn CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, tnaqqis fid-doża ta' statins għandu jkun ikkunsidrat.
Sulfonilureas (li jinkludu iżda mhumiex limitati għal: tolbutamide, glipizide, glyburide) <i>[sottostrati ta' CYP2C9]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole x'aktarx jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' Sulfonilureas fil-plażma u jikkaguna ipoglicemija.	Huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-glukosju fid-demm. Tnaqqis fid-doża ta' sulfonilureas għandu jkun ikkunsidrat.
Alkaloidi Vinca (li jinkludu iżda mhumiex limitati għal: vincristine u vinblastine) <i>[sottostrati ta' CYP3A4]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole x'aktarx jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' alkaloidi vinca fil-plażma u jikkaguna newrotossicità.	Tnaqqis fid-doża ta' alkaloidi vinca għandu jkun ikkunsidrat.
Inibituri oħra tal-Protease ta' HIV (li jinkludu iżda mhumiex limitati għal: saquinavir, amprenavir u nelfinavir)* <i>[sottostrati u inibituri ta' CYP3A4]</i>	Mhux studjat klinikament. Studji <i>in vitro</i> wrew li voriconazole jista' jwaqqaf il-metaboliżmu tal-inibitur tal-protease ta' HIV u l-metaboliżmu ta' voriconazole jista' wkoll jiġi mwaqqaf minn inibituri tal-protease ta' HIV.	Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ bir-reqqa għal kwalunkwe każ ta' tossicità tal-medicina u/jew telf tal-effikaċja, u aġġustament tad-doża.
Inibituri oħra tan-Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) oħra (li jinkludu iżda mhumiex limitati għal: delavirdine, nevirapine)* <i>[sottostrati ta' CYP3A4, inibituri jew indutturi ta' CYP450]</i>	Mhux studjat klinikament. Studji <i>in vitro</i> wrew li l-metaboliżmu ta' voriconazole jista' jiġi impedit b'NNRTIs u voriconazole jista' wkoll jimpedixxi l-metaboliżmu ta' NNRTIs. Ir-riżultati tal-effett ta' efavirenz fuq voriconazole jissuġerixxu li l-metaboliżmu ta' voriconazole jista' jkun indott minn NNRTI.	Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ bir-reqqa għal kwalunkwe każ ta' tossicità tal-medicina u/jew telf tal-effikaċja, u aġġustament tad-doża.
Tretinoin <i>[substrat ta' CYP3A4]</i>	Għalkemm mhux studjat, voriconazole jista' jżid il-	Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta'

Prodott mediċinali <i>[Mekkaniżmu ta' interazzjoni]</i>	Interazzjoni Bdil fil-medja ġeometrika tal-interazzjoni (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien ma' mediċini oħra
	konċentrazzjonijiet ta' tretinoin u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi (pseudotumor fil-moħħ, iperkalcemija).	tretinoin waqt il-kura b'voriconazole u wara li din titwaqqaf.
Cimetidine (400 mg BID) <i>[inibitur mhux speċifiku ta' CYP450 u jgħolli l-pH fl-istonku]</i>	Voriconazole C_{max} ↑ 18% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 23%	L-ebda aġġustament tad-doża
Digoxin (0.25 mg QD) <i>[sottostrat ta' P-gp]</i>	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	L-ebda aġġustament tad-doża
Indinavir (800 mg TID) <i>[Inibitur u sottostrat ta' CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUC_{τ} ↔	L-ebda aġġustament tad-doża
Antibijotiċi Makrolide Erythromycin (1 g BID) <i>[inibitur ta' CYP3A4]</i> Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazole C_{max} and AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} and AUC_{τ} ↔ Għadu mhux magħruf l-effett ta' voriconazole fuq erythromycin jew azithromycin.	L-ebda aġġustament tad-doża
Aċidu mikofenoliku (doża waħda ta' 1 g) <i>[sottostrat ta' UDP-glucuronyl transferase]</i>	Mycophenolic acid C_{max} ↔ Mycophenolic acid AUC_t ↔	L-ebda aġġustament tad-doża
Kortikosteroidi Prednisolone (doża waħda ta' 60 mg) <i>[sottostrat ta' CYP3A4]</i>	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	L-ebda aġġustament tad-doża Pazjenti li jkunu qed jieħdu trattament fit-tul b'voriconazole u kortikosteroidi (inklużi kortikosteroidi li jittieħdu mannifs eż. budesonide u kortikosteroidi ġol-imnieher) għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għad-disfunzjoni talkortiċi adrenalni kemm matul ittrattament kif ukoll meta jitwaqqaf voriconazole (ara sezzjoni 4.4).
Ranitidine (150 mg BID) <i>[jgħolli l-pH fl-istonku]</i>	Voriconazole C_{max} u AUC_{τ} ↔	L-ebda aġġustament tad-doża

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għan-nies mhux magħruf.

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

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal

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

Treddigh

It-tneħħija ta' voriconazole fil-halib tas-sider ma gietx investigata. It-treddigh għandu jiġi mwaqqaf malli tinbeda l-kura b'Voriconazole Hikma.

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-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' voriconazole fl-adulti huwa bbażat fuq *database* integrata tas-sigurtà ta' aktar minn 2,000 suġġett (li jinkludu 1,603 pazjent adult f'testijiet terapewtiċi) u 270 adult addizzjonali] fi provi profilattiċi. 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 aspergillozi u voluntiera b'saħħithom.

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

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

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

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

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

Effetti mhux mixtieqa rrapportati f' suġġetti li kienu qeghdin jinghataw voriconazole

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna ≥ 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 maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid- data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		sinusite	kolite psewdomembranza		
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi (inkluż SCC tal-ġilda <i>in situ</i> , jew il-marda ta' Bowen)*, **			
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika		agranuloċitożi ¹ , panċitopenja, tromboċitopenja ² , lewkopenja, anemija	insuffiċjenza tal-mudullun, limfadenopatija, esinofilja	koagulazzjoni intravaskulari mifruxa	
Disturbi fis-sistema immuni			sensittività eċċessiva	reazzjoni anafilaktoġdi	
Disturbi fis-sistema endokrinarja			insuffiċjenza adrenali, ipotiroidiżmu	ipertiroidiżmu	
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	edema periferali	ipoglicemija, ipokalinja, iponatremija			
Disturbi psikjatriċi		depressjoni, alluċinazzjoni, ansjetà, nuqqas ta' rqad, aġitazzjoni, stat konfużjonali			
Disturbi fis-sistema nervuża	uġiġh ta' ras	konvulżjoni, sinkope, roġhda, ipertonja ³ , parasteżija, nġhas, sturdament	edima fil-moħħ, enċefalopatija ⁴ , disturb ekstrapiramidali ⁵ , newropatija periferali, atassja,	enċefalopatija epatika, sindromu ta' Guillain-Barre, nistagmu	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna ≥ 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 maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid- data disponibbli)
			ipoestesija, tibdil fis-sens tat-togħma (dysgeusia)		
Disturbi fl-ghajnejn	indeboliment viżwali ⁶	emorraġġja tar-retina	mard tan-nerv ottiku ⁷ , papilloedima ⁸ , kriżi okuloġirika, tara doppju, sklerite, blefarite	atrofija ottika, opacità tal-kornea	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			telf parzjali tas-smiġh, sturdament, żanżin fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb		aritmija supraventrikolari, takikardja, bradikardja	fibrillazzjoni ventrikolari, sistoli ventrikolari żejda, takikardja ventrikolari, elettrokardjogramm a QT imtawla, takikardja supraventrikolari	torsades de pointes, interruzzjoni kompleta atriyo-ventrikulari, imblukkar fil-kumpartament tan-nervituri, ritmu nodali	
Disturbi vaskulari		pressjoni baxxa, flebite	tromboflebite, limfangite		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	disturb respiratorju ⁹	sindromu ta' dieqa akuta respiratorja, edima pulmonari			
Disturbi gastro-intestinali	dijarea, rimettar, uġiġh ta' żaqq, dardir	kelite, dispepsja, kostipazzjoni, ġingivite	peritonite, pankreatite, ilsien minfuħ, duwodenite, gastroenterite, glossite		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali	suffejra, suffejra kolestatika, epatite ¹⁰	insuffiċjenza tal-fwied, epatomegalija, koleċistite,		

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna ≥ 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 maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid- data disponibbli i)
			cholelithiasis		
Disturbi fil- ġilda u fit- tessuti ta' taht il-ġilda	raxx	dermatite sfoljattiva, raxx makulari bl-infafet, ħakk, alopeċja, eritema, fototossicità**	sindromu ta' Stevens-Johnson ⁸ , purpura, urtikarja, dermatite allergika, raxx papulari, raxx makulari, ekżema	nekroliżi epidermika tossika ⁸ , reazzjoni għall- medicina b'sintomi ta' esinofilja u sistemiċi (DRESS) ⁸ , anġjoedima, keratożi aktinika*, pseudoporphyria , eritema multiformi, psorjażi, eruzzjoni fil- ġilda kull darba li tingħata doża	lupus eritematożu s tal-ġilda *, nemex* u lentigo*
Disturbi muskolu- skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		uġiġħ tad-dahar	Artrite, perjostite*,**		
Disturbi fil- kliewi u fis- sistema urinarja		insuffiċjenza tal- kliewi akuta, ematurja	nekrosi tubulari tal- kliewi, proteinurja, nephrite		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghamata	deni	uġiġħ fis-sider, edima tal-wiċċ ¹¹ , astenja, kesħa	reazzjoni fis-sit tal- injezzjoni, mard jixbah lill- influenza		
Investigazzjon ijiet		żieda tal-kreatinina fid-demmm	żieda fl-urea fid- demmm, żieda fil- kolesterol fid- demmm		

*ADR identifikati wara t-tqeghid fis-suq

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

¹ Tinkludi newtropsenja febrili u newtropsenja.

² Tinkludi purpura tromboċitopenika immuni.

³ Tinkludi riġidità nuċali u tetanija.

⁴ Tinkludi enċefalopatija ipossika-iskemika u enċefalopatija metabolika.

⁵ Tinkludi akatisja u parkinsoniżmu.

⁶ Ara l-paragrafu "Indebolimenti viżwali" fis-sezzjoni 4.8.

⁷ Nevrite ottika mtawla giet irrapportata wara t-tqeghid fis-suq. Ara sezzjoni 4.4.

⁸ Ara sezzjoni 4.4.

⁹ Tinkludi dispnea u dispnea wara eżerċizzjoni.

¹⁰ Tinkludi korrimment tal-fwied ikkaġunat mill-medicina, epatite tossika, korrimment epatoċellulari u tossiċità tal-fwied.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Indebolimenti viżwali

Fi studji kliniċi, indebolimenti viżwali (inkluż vista mċajpra, fotofobija, kloropsija, kromatopsija, ma tarax il-kulur tajjeb, ċjanopsija, disturbi fl-ġhajnejn, tara raġġieri, ma tarax billejl, oxxillopsija, fotopsija, skotoma xintillanti, preċiżjoni viżiva mnaqqsa, luminożità viżiva, difett fil-kamp viżiv, tara frak fl-ilma tal-ġhajnejn, u xantopsija) b'voriconazole kienu komuni ħafna. Fl-istudji terapewtiċi, disturbi viżwali marbuta mal-kura b'voriconazole kienu komuni ħafna. Dawn l-indebolimenti viżwali ma damux u kompletament reversibbli, bil-maġġoranza jmorru b'mod spontanju fi żmien 60 minuta u ma kienu osservati ebda effetti viżwali klinikament sinifikanti fuq perjodu fit-tul. Kien hemm evidenza ta' attenwazzjoni b'dożi ripetuti ta' voriconazole. L-indebolimenti viżwali ġeneralment kien ħafif, rari wassal għal twaqqif tal-kura u ma kienx assoċjat ma' sintomi morbużi għal perjodu twil. L-indebolimenti viżwali jistgħu jkunu assoċjati ma' konċentrazzjonijiet akbar fil-plasma u/jew dożi oġhla.

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 reversibbli mat-twaqqif ta' voriconazole.

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' avvenimenti avversi viżwali 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 medicinali konkomitanti. Il-maġġoranza tar-raxxijiet kienu ta' severità ħafifa għal moderata. Il-pazjenti żviluppaw reazzjonijiet avversi kutanjiseveri (SCARs, severe cutaneous adverse reactions), inkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS) (mhux komuni), nekroliżi epidermika tossika (TEN, toxic epidermal necrolysis) (rari) reazzjoni għall-medicina b'sintomi ta' esinofilja 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 Hikma jiġi mwaqqaf jekk il-leżjonijiet jissotaw. Kienu rrapportati reazzjonijiet ta' fotosensittività bħal nemex, lentigo u keratozi aktinika, speċjalment waqt terapija fuq perjodu fit-tul (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm rapport ta' karċinoma fiċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (inkluż SCC tal-ġilda *in situ*, jew ilmarda ta' Bowen) f'pazjenti kkurati b' Voriconazole Hikma 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' zidiet fit *-transaminase* >3 x ULN (mhux bilfors jinkludu episodju avvers) fil-programm kliniku b'voriconazole kienet 18.0% (319/1,768) fl-adulti u 25.8% (73/283) fil-pazjenti pedjatriċi li rċevew voriconazole għal użu terapewtiku u ta' profilassi miġbur.. L-anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied jistgħu jkunu assoċjati ma' konċentrazzjonijiet akbar fil-plasma u/jew doži oġhla. Il-maġġoranza tat-testijiet abnormali tal-funzjoni tal-fwied kienu riżolti waqt kura mingħajr aġġustament fid-doża jew wara aġġustament fid-doża, inkluż it-twaqqif tat-terapija.

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

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Matul infużjoni tal-formolazzjoni ta' voriconazole f'suġġetti b'saħħithom, seħħew reazzjonijiet tat-tip anafilattiċi, inkluż fwawar, deni, ħruġ ta' għaraq, takikardja, għafis fuq is-sider, dispneja, sturdamenti, dardir, prurite u raxx. Sintomi dehru minnufih wara li bdiet l-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Profilassi

Fi studju bit-tikketta tingħaraf, komparattiv, multicentriku 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 minhabba reazzjonijiet avversi għe rapportat f'39.3% tal-individwi kontra 39.6% tal-individwi trattati b'itraconazole. Reazzjonijiet avversi tal-fwied li tfaċċaw waqt it-trattament, irriżultaw fit-twaqqif permanenti tal-medicina 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 għet studjata f'288 pazjenti tfal fl-etajiet ta' 2 sa <12-il sena (169) u 12 sa <18-il sena (119) li rċevew voriconazole għal profilassi (183) u għal użu terapewtiku (105) fil-provi kliniċi. Is-sigurtà ta' voriconazole għet investigata wkoll f'158 pazjent pedjatriku addizzjonali fl-etajiet ta' 2 sa <12-il sena fi programmi ta' użu ta' kompassjoni. Globalment, il-profil tas-sigurtà ta' voriconazole fil-popolazzjoni pedjatrika kien simili għal dak fl-adulti. Madankollu, andament lejn frekwenza oġhla ta' zidiet ta' enzimi fil-fwied, irrapportata bħala episodji avversi fil-provi kliniċi għet osservata f'pazjenti pedjatriċi meta mqabbla mal-adulti (żieda ta' 14.2% transaminases fit-tfal meta mqabbla ma' 5.3% fl-adulti). Dejta li ngabret wara t-tqegħid fis-suq turi li jista' jkun hemm aktar reazzjonijiet fil-ġilda (speċjalment ħmura) fit-tfal meta mqabbla ma' dik fl-adulti. Fit-22 pazjent ta' anqas minn sentejn li 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), aritmija (1), pankreatite (1), bilirubin fid-demmm aktar (1), enzimi epatiċi aktar (1), raxx (1) u papilloedima (1). Kien hemm rapporti ta' pankreatite fit-tfal wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

M'hemmx antidotu magħruf għal voriconazole.

Voriconazole jiġi hemodijalizzat bi tnehhija ta' 121 ml/min. Il-prodott mogħti ġol-vini, SBECD, jiġi hemodijalizzat bi tnehhija ta' 55 ml/min. F'doża eċċessiva, hemodijaliżi tista' tgħin fit-tnehhija ta' voriconazole u SBECD mill-ġisem.

5. PROPRIETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmakoterapewtiku: Antimikotċi għal użu sistemiku, derivattivi tat-triazole, Kodiċi ATC: J02A C03

Il-mod kif jaħdem

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 inter-quartile 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.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

Kienet murija effikaċja klinika definita bħala rispons parzjali jew shiħ 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 (hafna drabi jew b'rispons parzjali jew shiħ, ara taħt Esperjenza Klinika) kienu jinkludu każi iżolati ta' *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. fosthom *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* u *Trichosporon* spp. fosthom infezzjonijiet *T. beigeli*.

Attività *in vitro* kontra iżolati kliniċi kienet osservata għal *Acremonium* spp., *Alternaria* spp.,

Bipolaris spp., *Cladophialophora* spp. u *Histoplasma capsulatum*, bil-maġġoranza tal-forom jiġu mwaqqfa b'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 kultura fungali u studji oħra rilevanti fil-laboratorju (seroloġija, istopatoloġija) għandhom jiġu miksuba qabel it-terapija sabiex jiġu iżolati u identifikati organiżmi kawżattivi. It-terapija tista' tinbeda qabel ma r-riżultati tal-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 oġġla minn dawk tal-iżolati suxxettibbli għal fluconazole. Għalhekk, kull tentattiv għandu jsir biex *Candida* tiġi identifikata sal-livell tal-ispeċi. Jekk it-testijiet ta' suxxettibilità għall-antifungali huma disponibbli, ir-riżultati tal-MIC jistgħu jiġu interpretati bl-użu ta' kriterji tal-breakpoint stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar Ittestjar ta' Suksettibilità Kontra l-Mikrobi (EUCAST)

Breakpoints tal-EUCAST

Speċi ta' <i>Candida</i> u <i>Aspergillus</i>	Breakpoint tal-Konċentrazzjoni Inibitorja Minima (MIC) (mg/L)	
	≤S (Suxxettibbli)	>R (Reżistenti)
<i>Candida albicans</i> ¹	0.06	0.25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0.06	0.25
<i>Candida glabrata</i>	Evidenza insuffiċjenti	Evidenza insuffiċjenti
<i>Candida krusei</i>	Evidenza insuffiċjenti	Evidenza insuffiċjenti
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0.125	0.25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0.125	0.25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Evidenza insuffiċjenti	Evidenza insuffiċjenti
Breakpoints li m'għandhomx x'jaqsmu mal-ispeċi għal <i>Candida</i> ³	Evidenza insuffiċjenti	Evidenza insuffiċjenti
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Evidenza insuffiċjenti ⁵	Evidenza insuffiċjenti ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Evidenza insuffiċjenti ⁵	Evidenza insuffiċjenti ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Evidenza insuffiċjenti ⁵	Evidenza insuffiċjenti ⁵
Breakpoints li m'għandhomx x'jaqsmu mal-ispeċi ⁶	Evidenza insuffiċjenti	Evidenza insuffiċjenti

¹ Forom b'valuri ta' MIC 'il fuq mil-breakpoint Suxxettibbli/Intermedju (S/I) huma rari, jew għadhom

ma ġewx irrappurtati. L-identifikazzjoni u t-testijiet tas-suxxettibilità antifungali fuq kwalunkwe iżolati bhal dawn għandhom jiġu ripetuti u jekk ir-riżultat huwa kkonfermat, l-iżolat għandu jintbagħat f'laboratorju ta' referenza. Sakemm ikun hemm evidenza rigward ir-rispons kliniku għal iżolati kkonfermati b'MIC 'il fuq mill-breakpoint reżistenti attwali dawn għandhom jiġu rrapportati bħala reżistenti. Inkiseb rispons kliniku ta' 76% f'infezzjonijiet ikkawżati mill-ispeċi elenkati hawn taħt meta l-MICs kienu inqas minn jew daqs il-cut-offs epidemjoloġiċi. Għalhekk, il-popolazzjonijiet tat-tip selvaġġ ta' *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* u *C. tropicalis* huma meqjusa suxxettibbli.

² Il-valuri tal-cut-off epidemjoloġiku (ECOFFs) għal dawn l-ispeċijiet b'mod ġenerali huma oġġla milli għal *C. albicans*.

³ Il-breakpoints li m'għandhomx x'jaqsmu mal-ispeċi ġew iddeterminati prinċipalment abbażi tad-data PK/PD u huma indipendenti mid-distibuzzjonijiet tal-MIC għal speċijiet speċifiċi ta' *Candida*. Huma għall-użu biss f'organizmi li m'għandhomx breakpoints speċifiċi.

⁴ L-erja tal-inċertezza teknika (ATU) hija 2. Irrapporta bħala R bil-kumment li ġej: "F'xi sitwazzjonijiet kliniċi (forom ta' infezzjonijiet mhux invażivi) voriconazole jista' jintuża sakemm ikun żgurat li hemm biżżejjed esponiment".

⁵ L-ECOFFs għal dawn l-ispeċijiet b'mod ġenerali huma dilwizzjoni waħda darbtejn oġġla milli għal *A. fumigatus*.

⁶ Il-breakpoints li m'għandhomx x'jaqsmu mal-ispeċi ma ġewx determinati.

Esperjenza klinika

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

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

Voriconazole għandu attività fungicida *in vitro* kontra l-*Aspergillus* spp. L-effikaċja u l-vantaġġ għas-sopravivenza ta' voriconazole imqabbla ma' amphotericin B konvenzjonali fil-kura primarja ta' aspergillosi invażiva akuta kienu murija fi studju miftuħ tat-tip multicentre magħmul b'mod każwali f'277 pazjent immunokompromessi kkurati għal 12-il ġimgħa. Voriconazole inġhata 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 sebat 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 shih jew parzjali tas-sinjali kollha tas-sintomi attribwibbli, anormalitajiet radjografici/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 oġġla minn dik tal -komparatur u ntweraw vantaġġ klinikament u statistikament sinifikanti favur voriconazole kemm għaž-żmien sal-mewt kif ukoll għaž-żmien sat-twaqqif tal-kura minhabba tossiċità.

Dan l-istudju kkonferma riżultati 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 aspergillosi ċerebrali, tas-sinus, pulmonari u mifruxa f'pazjenti bi trapjanti tal-mudullun u ta' organi solidi, tumuri ematoloġiċi, kanċer u AIDS.

Kandidemija 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 sebghin pazjent mhux newtropeniku (ta' 'l fuq minn 12-il sena) b'candidaemia dokumentata kienu inkluzi fl-istudju, li minnhom 248 ġew ikkurati b'voriconazole. Disa' suġġetti fil-grupp ta' voriconazole u 5 fil-grupp ta' amphotericin B segwit bi fluconazole wkoll kellhom infezzjoni ppruvata b'mod mikoloġiku fit-tessut fond. Pazjenti b'insuffiċjenza tal -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 ġimġha wara t-tmim tat-terapija (EOT). Il-pazjenti li ma kellhomx valutazzjoni 12-il ġimġha 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'analizi sekondarja, li użat valutazzjonijiet tad-DRC fl -aħhar punt taż-żmien valutabbli (EOT, 2, 6, jew 12-il ġimġha wara l -EOT) voriconazole u l-iskema ta' amphotericin B segwit bi fluconazole kellhom rata ta' rispons ta' suċċess ta' 65% u 71%, rispettivament. Il-valutazzjoni ta' l-Investigatur ta' l-eżitu b'suċċess f'kull wieħed minn dawn il-punti taż-żmien hija murija fit-tabella li ġejja:

<i>Punt taż-żmien</i>	<i>Voriconazole (N=248)</i>	<i>Amphotericin B → fluconazole (N=122)</i>
EOT	178 (72%)	88 (72%)
ġimagħtejn wara EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 ġimġhat wara EOT	104 (42%)	55 (45%)
12-il ġimġha 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 shiħ, 9 risponsi parzjali). Fi speċi mhux *albicans* reżistenti għal fluconazole, eżitu ta' suċċess kien muri fi 3/3 infezzjonijiet bil- *C. krusei* (risponsi shaħ) u 6/8 infezzjonijiet bil- *C. glabrata* (5 risponsi shaħ, rispons 1 parzjali). Id-dejta dwar l-effikaċja klinika kienet sostnuta b'dejta limitata dwar is-suxxettibilità.

Infezzjonijiet bi *Scedosporium* u *Fusarium*

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

Scedosporium spp.: Rispons ta' suċċess għal terapija b'voriconazole kien muri f'16 (6 risponsi shaħ, 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 organizzmu wieħed fosthom *Scedosporium* spp. *Fusarium* spp.: Sebġha (3 risponsi shaħ, 4 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 organizzmi; 2 minnhom kellhom eżitu ta' suċċess.

Il-magħġoranza tal-pazjenti li rċevew kura b'voriconazole għall-infezzjonijiet rari msemija 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 setghu fil-passat.

Voriconazole ġie mqabbel ma' itraconazole bħala profilassi primarja fi studju bit-tikketta tingħaraf, komparattiv, multicentru, ta' riċevituri alloġeniċi adulti u adolexxenti ta' HSCT mingħajr IFIs li ġew ikkonfermati jew li setghu sehhew 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 setghu sehhew 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-medicina tal-istudju nbdiel immedjatament wara HSCT: 224 irceview voriconazole u 241 irceview itraconazole. Il-medjan tat-tul ta' zmien tal-profilassi bil-medicina tal-istudju kien ta' 96 jum ghal voriconazole u 68 jum ghal itraconazole fil-grupp MITT.

Ir-rati ta' success u punti tat-tmiem sekondarji ohra qed jigu pprezentati fit-tabella hawn taht:

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

* Ir-rata tat-tmiem primarju tal-istudju

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

Ir-rata ta' sfondament ta' IFIs sa Jum 180 u l-punt tat-tmiem primarju tal-istudju, li hu Suċċess f' Jum 180, għal pazjenti b'AML u reġimi kundizzjonarji majeloablattivi rispettivament, qed jiġu pprezentata fit-tabella hawn taht:

AML

Punti Ahħarin tal-Istudju	Voriconazole (N=98)	Itraconazole (N=109)	Differenza fil-proporzjonijiet u l-intervall ta' kunfidenza ta' 95% (CI)
Punt ta' Sfondament ta' IFI – 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 aħħari primarju tal-istudju

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

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

Reġimi kundizzjonarji majeloablattivi

Punti Ahħarin tal-Istudju	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (N=143)	Differenza fil-proporzjonijiet u l-intervall ta' kunfidenza ta' 95% (CI)
Punt ta' Sfondament ta' IFI – 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 aħħari primarju tal-istudju

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

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

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

Voriconazole ġie investigat bħala profilassi sekondarja fi studju bit-tikketta tingħaraf, mhux komparattiv, multiċentru, ta' riċevituri adulti alloġeniċi ta' HSCT mingħajr IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu sehħew fil-passat. Il-punt aħħari primarju kien ir-rata ta' każijiet ta' IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu sehħew matul l-ewwel sena wara HSCT. Il-grupp MITT kien jinkludi 40 pazjent b'IFIs fil-passat, inkluż 31 b'aspergillosi, 5 b'kandidjasi, u 4 b'IFIs oħrajn. Il-medjan tat-tull taż-żien tal-profilassi bil-medicina tal-istudju kien ta' 95.5 jum fil-grupp MITT.

IFIs li ġew ikkonfermati jew li setgħu sehħew żviluppaw f'7.5% (3/40) tal-pazjenti matul l-ewwel sena wara HSCT, inklużi kandidemija waħda, xedosporjozi waħda (it-tnejn kienu rkadew minn IFIs qabel), u žigomikozi waħda. Ir-rata ta' sopravivenza f' Jum 180 kienet ta' 80% (32/40) u mas-sena kienet 70.0% (28/40).

Tul tal-kura

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

Popolazzjoni pedjatrika

Tlieta u hamsin pazjenti tfal ta' bejn is-sentejn u <18-il sena ġew ikkurati b'voriconazole f'żewġ provi kliniċi prospettivi, open-label, mhux komparattivi, multiċentriċi. Studju wiehed kellu rreġistrati fi hdanu 31 pazjent b'aspergillosi invażiva (IA - invasive aspergillosis) possibbli,

ipprovata jew probabbli, li minnhom, 14-il pazjent kellhom IA ipprovata jew probabbli u ġew inklużi fl-analiżi tal-effikaċja tal-MITT. It-tieni studju kellu rreġistrati fi hdan 22 pazjent b'kandidiġaži invażiva inkluż kandidemija (ICC- invasive candidiasis including candidaemia), u kandidiġaži esophageali (EC - esophageal candidiasis) li kellhom bżonn ta' terapija primarja jew ta' salvataġġ, li minnhom, 17 ġew inklużi fl-analiżi tal-effikaċja tal-MITT. Għal pazjenti b'IA, ir-rati ġenerali ta' rispons globali wara 6 ġimgħat kienu 64.3% (9/14), ir-rata ta' rispons globali kienet 40% (2/5) għal pazjenti ta' bejn sentejn u <12-il sena u 77.8% (7/9) għal pazjenti ta' bejn 12 sa <18-il sena. Għal pazjenti b'ICC ir-rata ta' rispons globali f'EOT kienet 85.7% (6/7) u għal pazjenti b'EC, ir-rata ta' rispons globali f'EOT kienet 70% (7/10). Ir-rata ta' rispons globali (ICC u EC flimkien) kienet 88.9% (8/9) għal pazjenti li kellhom minn sentejn sa <12-il sena u 62.5% (5/8) għal pazjenti li kellhom minn 12 sa <18-il sena.

Studji kliniċi li eżaminaw l-Intervall QTc

Studju tat-tip *crossover* ta' doża waħda kkontrollat bil-placebo, magħmul b'mod każwali biex jiġi valutat l-effett fuq l-intervall QTc ta' voluntiera b'saħħithom ġie mwettaq bi tliet dożi orali ta' voriconazole u ketoconazole. Iż-żidiet massimi medji aġġustati bil-placebo 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' 200 mg jew 300 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum f'pazjenti fil-periklu ta' aspergillożi (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' daww osservati f'individwi b'saħħithom.

Il-farmakokinetika ta' voriconazole mhix lineari minhabba s-saturazzjoni tal-metaboliżmu tiegħu. Kienet osservata żieda akbar minn proporzjonali fl-esponiment ma' doża akbar. Huwa stmat li, bħala medja, iż-żieda tad-doża orali minn 200 mg darbtejn kuljum għal 300 mg darbtejn kuljum twassal għal żieda ta' 2.5 drabi aktar fl-esponiment ($AUC_{0-\infty}$). Id-doża orali ta' manteniment ta' 200 mg (jew 100 mg għal-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 għal-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 rakkomandati 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, issehh akkumulazzjoni waqt dożaġġ multiplu darbtejn kuljum b'konċentrazzjonijiet stabbli ta' voriconazole fil-plasma jinkisbu sa Jum 6 fil-maġġoranza tal-individwi.

Assorbiment

Voriconazole huwa assorbit malajr u kważi kompletament wara amministrazzjoni orali, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plasma (C_{max}) jinkisbu siegħa sa sagħtejn wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta ta' voriconazole wara amministrazzjoni orali hija stmata għal 96%. Meta doża multipli ta' voriconazole jiġu mogħtija ma' ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam, C_{max} u $AUC_{0-\infty}$ jitnaqqsu b'34% u 24%, rispettivament. L-assorbiment ta' voriconazole mhux affettwat minn bidliet fil-pH gastriku.

Distribuzzjoni

Il-volum tad-distribuzzjoni fiss 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 (AUC_{0-12}) erba' darbiet oghla mill-metabolizzaturi omozigoti estensivi. Suġġetti li huma metabolizzaturi eterozigoti estensivi għandhom, bħala medja, esponiment għal voriconazole darbejn oghla mill-metabolizzaturi omozigoti 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 jikkontribwixx 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). Minhabba farmakokinetika mhux lineari, il-*half life* terminali mhix ta' siwi fit-tbassir ta' l-akkumulazzjoni jew tneħħija ta' voriconazole.

Farmakokinetika fi gruppi ta' pazjenti speċjali

Sess

Fi studju ta' doża multipla orali, C_{max} u AUC_{0-12} għal nisa żgħażaġh b'saħħithom kienu 83% u 113% oghla, rispettivament, milli f'irġiel żgħażaġh b'saħħithom (18-45 sena). Fl-istess studju, ma kinux osservati differenzi sinifikanti f' C_{max} u AUC_{0-12} bejn irġiel anzjani b'saħħithom u nisa anzjani b'saħħithom (≥ 65 sena).

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

Anzjani

Fi studju ta' doża multipla orali C_{max} u AUC_{0-12} f'irġiel anzjani b'saħħithom (≥ 65 sena) kienu 61%

u 86% oghla, rispettivamente, milli f'irġiel żgħażaġh b'saħħithom (18-45 sena). Ma kinux osservati differenzi sinifikanti f' C_{max} u AUC_{τ} bejn nisa anzjani b'saħħithom (65 sena) u nisa żgħażaġh b'saħħithom (18-45 sena).

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Paragun tad-dejta farmakokinetika fit-tfal u fl-adulti indika li l-esponiment totali (AUC_{τ}) imbassar fit-tfal wara amministrazzjoni ta' doża inizjali fil-vina aktar qawwija ta' 9 mg/kg kien kumparabbli ma' dak tal-adulti wara amministrazzjoni ta' doża inizjali fil-vina aktar qawwija ta' 6 mg/kg. L-esponimenti totali mbassra fit-tfal wara doži ta' manteniment fil-vina ta' 4 u 8 mg/kg darbtejn kuljum kienu kumparabbli ma' daww tal-adulti wara doži fil-vina ta' 3 u 4 mg/kg darbtejn kuljum, rispettivamente. 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 kapacià akbar tat-tneħħija fil-pazjenti tfal minħabba proporzjon akbar tal-massa tal-fwied meta mqabbel mal-massa tal-ġisem. Il-bijodisponibilità orali tista', madankollu, tkun limitata f'pazjenti tfal b'assorbiment hażin u piż baxx ħafna tal-ġisem għall-età tagħhom. F'dak il-każ, huwa rakkomandat li voriconazole jingħata fil-vina.

Fil-maġġoranza tal-pazjenti adolexxenti, l-esponimenti ta' voriconazole kienu kumparabbli ma' daww tal-adulti li qed jirċievu l-istess skemi tad-dożaġġ. Madankollu, esponiment aktar baxx ta' voriconazole kien osservat f'xi adolexxenti 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-adolexxenti/adulti. Fuq baži tal-analiżi farmakokinetika, adolexxenti ta' bejn 12 u 14-il sena li jiżnu anqas minn 50 kg għandhom jingħataw doži bħal daww tat-tfal (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

F'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi moderata għal severa (livelli tal-kreatinina fis-serum > 2.5 mg/dl), isseħħ l-akkumulazzjoni tal-prodott mogħti ġol-vini, SBECD (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

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

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

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Studji ta' doża ripetuta dwar it-tossicità b'voriconazole indikaw il-fwied bħala l-organu fil-mira. Epatotossicità nstabt f'esponimenti tal-plasma simili għal dawk miksuba f'doži 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, ġenotossicità jew potenzjal karċinoġeniku ma kixfux periklu speċjali għan-nies.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni, voriconazole ntweri li huwa teratoġeniku fil-firien u embrijotossiku fil-fniek f'esponimenti sistemici uguali għal dawk miksuba fin-nies b'doži terapewtiċi. Fl-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien f'esponimenti aktar baxxi minn dawk miksuba fin-nies b'doži terapewtiċi, voriconazole tawwal iż-żmien tat-tqala u l-ħlas u kkawża distoċja bil-mewt konsegwenti ta' l-omm u sopravivenza mnaqqa 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 u nisa f'esponimenti simili għal dawk li nkisbu mill-bnedmin f'doži terapewtiċi.

Tagħrif prekliniku fuq il-prodott li jiddaħhal ġol-vini, SBECD indika li l-effetti prinċipali keinu vakulazzjoni fl-epitelju tal-passaġġ ta' l-awrina u attivazzjoni ta' makrofagi fil-fwied u pulmuni fl-istudji tat-tossicità ta' doża ripetuta. Minhabba li r-riżultat GPMT (prova ta' massimizzazzjoni tal-fenek ta' l-Indi) kien pożittiv, dawk li jkibbu r-riċetta għandhom ikunu konxji tal-potenzjal għal sensittività eċċessiva tal-formulazzjoni ġol-vini. Studji standard tal-ġenotossicità u tar-riproduzzjoni bl-eċċipjent SBECD ma juru ebda periklu speċjali għall-umani. Ma sarux studji tal-karċinoġenicità b'SBECD. Impurità, preżenti f'SBECD, intweriet li kienet aġent mutageniku alkalitiku b'evidenza għal karċinoġenicità f'annimali gerriema. Din l-impurità għandha titqies sustanza b'potenzjal karċinoġeniku fl-umani. Fid-dawl ta' dan it-tagħrif, it-tul tat-trattament bil-formulazzjoni ġol-vini ma għandux ikun itwali minn 6 xhur.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sulphobutylether beta cyclodextrin sodium (SBECD).

6.2 Inkompatibbiltajiet

Voriconazole Hikma ma għandux jiġi infuż fl-istess linja jew kannula fl-istess ħin ma' prodotti oħra għal ġol-vini. Il-borża għandha tiġi ttejjgħata biex jiġi żgurat li l-infużjoni tkun lesta. Meta l-infużjoni ta' Voriconazole Hikma tkun lesta, il-pajp jista' jintuża biex jingħataw prodotti oħra għal ġol-vina.

Prodotti tad-demm u infużjoni qasira ta' soluzzjoni kkonċentrata ta' elettroliti:

Disturbi tal-elettroliti bħal ipokalemija, ipomanjesemija u ipokalcimija għandhom jiġu korretti qabel ma jinbeda t-trattament b'voriconazole (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Voriconazole Hikma m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' xi prodott tad-demm jew xi infużjoni għal ftit żmien ta' soluzzjoni kkonċentrata ta' elettroliti, anki jekk iż-żewġ infużjonijiet ikunu għaddejjin f'pajpijiet separati.

Nutrizzjoni parenterali totali:

In-nutrizzjoni parenterali totali (TPN) m'hemmx għalfejn tiġi mwaqqfa meta ordnata ma' Voriconazole Hikma, iżda trid tiġi infuża minn pajp separat. Jekk tiġi infuża permezz ta' kateter multiple lumen, it-TPN trid tiġi infuża billi tintuża toqba differenti minn dik użata għal Voriconazole Hikma. Voriconazole Hikma m'għandux jiġi dilwit b'soluzzjoni tal-infużjoni ta' 4.2% sodium bicarbonate. Il-kompatibilità ma' konċentrazzjonijiet oħra mhix magħrufa.

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali ohra għajr daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Wara r-rikostituzzjoni:

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 36 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C għas-soluzzjoni rikostitwita.

Wara d-dilwazzjoni:

L-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjonijiet dilwiti għall-infużjoni ġew murija għal 36 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C segwiti bi 3 sigħat f'temperatura ambjentali tal-kamra.

Minn lat mikrobijologiku, ladarba rikostitwit, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet ta' ħżin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma għandhomx ikunu iktar minn 24 siegħa f'2°C sa 8°C (fi frigg), sakemm ir-rikostituzzjoni ma tkunx sehhet f'kundizzjonijiet ikkontrollati u asettici.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn temperatura speċjali għal kundizzjonijiet ta' ħażna. Żomm fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunnett ta' 30 ml magħmul minn ġieġ ċar tat-Tip I b'tapp tal-lastku ta' chlorobutyl u ssiġillat b'għatu tal-aluminju li jinqala' bis-saba' b'buttuna hamra matta tal-plastik. Pakketti ta' kunnett 1 jew 5.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi ta' prodotti mediċinali u maniġġar iehor

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

It-trab huwa rikostitwit bi 19 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet jew bi 19 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) Sodium Chloride għall-Infużjoni sabiex jinkiseb volum li jista' jingibed ta' 20 ml ta' konċentrat ċar li fih 10 mg/ml ta' voriconazole. Huwa rakkomandat li tintuża siringa standard ta' 20 ml (mhux awtomatika) sabiex jiġi żgurat li jingħata l-ammont eżatt (19.0 ml) ta' ilma għall-injezzjonijiet jew (9 mg/ml [0.9%]) ta' Sodium Chloride għall-Infużjoni.

Wara r-rikostituzzjoni b'19 ml ta' ilma għal injezzjonijiet jew soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għal injezzjoni, tinkiseb soluzzjoni ċara.

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża darba biss u kwalunkwe soluzzjoni mhux użata trid tintrema. Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet ċari mingħajr partikoli.

Biex jingħata, il-volum meħtieġ tal-konċentrat rikostitwit jiġi miżjud ma' soluzzjoni kompatibbli rakkomandata għall-infużjoni (dettaljata fit-tabella hawn isfel) biex tinkiseb soluzzjoni finali ta' voriconazole li fiha 0.5-5 mg/ml.

Volumi Mehtieġa ta' 10 mg/ml ta' Konċentrat ta' Voriconazole Hikma

Piż tal- Ġisem (kg)	Volum ta' Konċentrat ta' Voriconazole Hikma (10 mg/ml) mehtieġ għal:				
	doża ta' 3 mg/kg (numru ta' kunjetti)	doża ta' 4 mg/kg (numru ta' kunjetti)	doża ta' 6 mg/kg (numru ta' kunjetti)	doża ta' 8 mg/kg (numru ta' kunjetti)	doża ta' 9 mg/kg (numru ta' kunjetti)
10	-	4.0 ml (1)	-	8.0 ml (1)	9.0 ml (1)
15	-	6.0 ml (1)	-	12.0 ml (1)	13.5 ml (1)
20	-	8.0 ml (1)	-	16.0 ml (1)	18.0 ml (1)
25	-	10.0 ml (1)	-	20.0 ml (1)	22.5 ml (2)
30	9.0 ml (1)	12.0 ml (1)	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	27.0 ml (2)
35	10.5 ml (1)	14.0 ml (1)	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	31.5 ml (2)
40	12.0 ml (1)	16.0 ml (1)	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	36.0 ml (2)
45	13.5 ml (1)	18.0 ml (1)	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	40.5 ml (3)
50	15.0 ml (1)	20.0 ml (1)	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	45.0 ml (3)
55	16.5 ml (1)	22.0 ml (2)	33.0 ml (2)	44.0 ml (3)	49.5 ml (3)
60	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	36.0 ml (2)	48.0 ml (3)	54.0 ml (3)
65	19.5 ml (1)	26.0 ml (2)	39.0 ml (2)	52.0 ml (3)	58.5 ml (3)
70	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	42.0 ml (3)	-	-
75	22.5 ml (2)	30.0 ml (2)	45.0 ml (3)	-	-
80	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	48.0 ml (3)	-	-
85	25.5 ml (2)	34.0 ml (2)	51.0 ml (3)	-	-
90	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	54.0 ml (3)	-	-
95	28.5 ml (2)	38.0 ml (2)	57.0 ml (3)	-	-
100	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	60.0 ml (3)	-	-

Is-soluzzjoni rikostitwita tista' tiġi dilwita ma':

9 mg/ml (0.9%) Soluzzjoni għall-Injezzjoni ta' Sodium Chloride

Infużjoni ta' Compound Sodium Lactate ġol-vini.

5% Glucose u Lactated Ringer's Infużjoni ġol-vina

5% Glucose u 0.45% Sodium Chloride Infużjoni ġol-vina 5% Infużjoni ġol-vina ta' Glucose

5% Glucose fi 20 mEq ta' Infużjoni ġol-vina ta' Potassium Chloride

0.45% Infużjoni ġol-vina ta' Sodium Chloride

5% Glucose u 0.9% Sodium Chloride ta' Infużjoni ġol-Vina

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugall

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

EU/1/15/1004/001 pakkett ta' 1

EU/1/15/1004/002 pakkett ta' 5

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 Mejju 2015

Data ta 'l-aħħar tiġdid: 24 Marzu 2020

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Tagħrif iddettaljat dwar dan il-prodott mediċinali huwa disponibbli fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

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

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

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

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
l-italja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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.

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

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

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

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

- Kartuna ta' twissijja għal-Pazjent għal Fototossiċità u SCC:
 - Ifakkar lill-pazjenti dwar ir-riskji ta' fototossiċità u SCC tal-ġilda waqt it-trattament b'voriconazole.
 - Ifakkar lill-pazjenti meta u kif għandhom jirraportaw is-sinjali u s-sintomi rilevanti ta' fototossiċità u kanċer tal-ġilda.
 - Ifakkar lill-pazjenti biex jieħdu passi biex jimminimizzaw ir-riskju ta' reazzjonijiet ta-ġilda u SCC tal-ġilda (billi jevitaw esponiment għad-dawl tax-xemx dirett, l-użu ta' sunscreen u ilbies protettiv)

waqt it-trattament b'voriconazole u jinformaw lil HCPs jekk jesperjenzaw abnormalitajiet tal-ġilda rilevanti.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra ta' kunjett 1 (jew 5)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voriconazole Hikma 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
voriconazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett fih 200 mg ta' voriconazole
Meta rikostitwit kull ml fih 10 mg ta' voriconazole

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjent: sulphobutylether beta cyclodextrin sodium. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1
5 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu ġol-vini biss.
Irrikostitwixxi u ddilwa qabel ma tużah.
Kunjett li jintuża darba biss

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugall

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

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Tikketta tal-kunjett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Voriconazole Hikma 200 mg trab għall-infużjoni

voriconazole

Użu ġol-vina

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Irrikostitwixxi u iddilwa qabel tuża – ara l-fuljett

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Voriconazole Hikma 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni voriconazole

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok xi mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4).

X'hemm f'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Voriconazole Hikma u għalxiex jintuża

Voriconazole Hikma fih is-sustanza attiva voriconazole. Voriconazole Hikma huwa medicina antifungali. Huwa jaħdem billi joqtol jew iwaqqaf it-tkabbir tal-moffa li tikkawża 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*),
- kandidemija (tip ieħor ta' infezzjoni fungali minħabba *Candida sp*) f'pazjenti li m'għandhomx newtropenja (pazjenti li m'għandhomx għadd ta' ċelloli bojod tad-demmm baxx mhux normali),
- infezzjonijiet invażivi serji ta' *Candida sp*. fejn il-moffa hija reżistenti għal fluconazole (medicina antifungali oħra),
- infezzjonijiet fungali serji kkawżati minn *Scedosporium spp.* u *Fusarium spp.* (żewġ speċi differenti ta' fungus).

Voriconazole Hikma huwa mahsub għal pazjenti b'infezzjonijiet ta' moffa li qed immorru għall-aġar, 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 jittiehed biss taħt is-superviżjoni ta' tabib.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Voriconazole Hikma

Tihux b'Voriconazole Hikma:

- jekk inti allergiku għal sustanza attiva voriconazole, jew għal sulfobutylether beta cyclodextrin sodium (elenkati f'sezzjoni 6).

Huwa importanti hafna li tinforma lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-ahhar xi medicini ohra, anki dawk minghajr ricetta, jew medicini erbali.

Il-medicini fil-lista segwenti m'ghandhomx jittiehdu waqt il-kura tieghek b'Voriconazole Hikma:

- Terfenadine (uzat ghal allergija)
- Astemizole (uzat ghal allergija)
- Cisapride (uzat ghal problemi ta' l-istonku)
- Pimozide (uzat ghal-kura ta' mard mentali)
- Quinidine (uzat ghal tahbit tal-qalb irregolari)
- Ivabradine (uzat ghal sintomi ta' insufficjenza kronika tal-qalb)
- Rifampicin (uzat ghal-kura tat-tuberkulosi)
- Efavirenz (uzat ghal-kura tal-HIV) f'dozi ta' 400 mg u aktar darba kuljum
- Carbamazepine (uzat ghal-kura ta' attacki ta' puplesija)
- Phenobarbital (uzat ghal nuqqas ta' rqad sever u attacki ta' puplesija)
- Alkaloidi tal-ergotina (eż., ergotamine, dihydroergotamine; uzati ghal-emigranja)
- Sirolimus (uzat f'pazjenti tat-trapjanti)
- Ritonavir (uzat ghal-kura ta' HIV) f'dozi ta' 400 mg u aktar darbtejn kuljum
- St. John's Wort (fexfiex) (suppliment erbali)
- Naloxegol (uzat fit-trattament ta' stitikezza speçifikament dik ikkawzata minn medicini ghal-ugigh, imsejha opjojdi, (eż., morfina, oxycodone, fentanyl, tramadol, codeine))
- Tolvaptan (uzat fit-trattament ta' iponatrimija (livelli baxxi ta' sodium fid-demmi tieghek) jew biex inaqqas ir-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti b'marda policistika tal-kliwi)
- Lurasidone (uzat fit-trattament tad-depressjoni)
- Venetoclax (uzat fit-trattament ta' pazjenti b'lewkimja limfoçitika kronika [*chronic lymphocytic leukaemia-CLL*])

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tieghek qabel tiehu Voriconazole Hikma jekk:

- Kellek reazzjoni allergika ghal azoles ohrajn.
- Qed tbat minn, jew xi darba kellek mard tal-fwied. Jekk ghandek mard tal-fwied, it-tabib tieghek jista' jordnalek doza aktar baxxa ta' Voriconazole Hikma. It-tabib tieghek ghandu wkoll jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tieghek waqt li tkun qed tigi kkurat/a b'Voriconazole Hikma billi jaghmillek testijiet tad-demmi.
- Huwa maghruf li ghandek kardjomijopatija, tahbit irregolari tal-qalb, tahbit tal-qalb bil-mod jew anormalità ta' l-elettrokardjogramma (ECG) imsejha 'sindromu tal-QTc twil'.

Ghandek tevita kull dawl tax-xemx u esponiment ghax-xemx waqt li qed tinghata l-kura. Importanti li tgħatti il-partijiet tal-gilda esposti ghax-xemx u li tuza skrin biex jipprotegi mix-xemx b'çans tajjeb ta' protezzjoni kontra x-xemx (SPF - sun protection factor), billi jista' jkun hemm sensitività akbar tal-gilda għar-raġġi UV tax-xemx. Dan jista' jizdied aktar b'medicini ohra li jissensitizzaw il-gilda għad-dawl tax-xemx, bhal methotrexate. Dawn il-prekawzjonijiet japplikaw ukoll għat-tfal.

Waqt li tkun qed tinghata kura b'Voriconazole Hikma:

- ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa
 - hruq mix-xemx
 - raxx sever tal-gilda jew infafet
 - ugigh fl-ghadam.

Jekk tiżviluppa disturbi tal-gilda kif deskritt hawn fuq, it-tabib tieghek jista' jirreferik għand dermatologu, li wara konsultazzjoni jista' jiddeciedi li jkun importanti għalik li tibqa' tmur għandu fuq bazi regolari. Hemm possibbiltà żgħira li jista' jiżviluppa kanċer tal-gilda bl-użu fit-tul ta' Voriconazole Hikma.

Jekk tiżviluppa sinjali ta' "sindrome ta' Cushing" fejn il-gisem jipproduci wisq mill-ormon cortisol li

jista' jwassal għal sintomi bħal: zieda fil-piż, hotba ta' xaham bejn l-ispallejn, wiċċ tond, ġilda iktar skura fuq l-istonku, il-koxxejn, is-sider u d-dirghajn, traqqiq tal-ġilda, titbengel malajr, livell għoli ta' zokkor fid-dem, xagħar li jikber b'mod eċċessiv, għaraq eċċessiv, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Jekk tiżviluppa sinjali ta' "insuffiċjenza adrenali" fejn il-glandoli adrenali ma jipproduċux ammonti adegwati ta' ċerti ormoni tal-isterojdi bħal cortisol li jistgħu jwasslu għal sintomi bħal: għeja kronika jew fit-tul, dgħufija fil-muskoli, telf ta' aptit, telf ta' piż, uġiġ addominali, jekk jogħġbok għid littabib tiegħek.

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini ohra u Voriconazole Hikma

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

Ċerti mediċini, meta jittieħdu fl-istess hin ma' Voriconazole Hikma, jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Voriconazole Hikma jew Voriconazole Hikma jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu huma.

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

- Ritonavir (użat għall-kura ta' l-HIV) f'dozi ta' 100 mg u aktar darbtejn kuljum
- Glasdegib (użat għall-kura tal-kanċer) – jekk għandek bżonn tuża ż-żewġ mediċini, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja r-ritmu ta' qalbek spiss

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin, billi t-trattament

b'Voriconazole Hikma fl-istess hin għandu jkun evitat, u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' voriconazole:

- Rifabutin (użat għall-kura tat-tuberkulosi). Jekk diġà qed tiġi kkurat/a b'Rifabutin l-għadd tad-dem tiegħek u l-effetti sekondarji għal rifabutin iridu jiġu mmonitorjati.
- Phenytoin (użat għall-kura ta' l-epilessija). Jekk diġà qed tiġi kkurat/a b'phenytoin il-konċentrazzjoni ta' phenytoin fid-dem tiegħek trid tiġi mmonitorjata matul il-kura tiegħek b'Voriconazole Hikma 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 Hikma ikunu għadhom qed ikollhom l-effett mixtieq:

- Warfarin u sustanzi ohra kontra l-koagulazzjoni tad-dem (eż. phenprocoumon, acenocoumarol; użati biex jirritardjaw it-tagħqid tad-dem)
- Ciclosporin (użat f'pazjenti tat-trapjanti)
- Tacrolimus (użat f'pazjenti tat-trapjanti)
- Sulfonylureas (eż. tolbutamide, glipizide, u glyburide) (użati għad-dijabete)
- Statins (eż. atorvastatin, simvastatin) (użati biex ibaxxu l-kolesterol)
- Benzodiazepines (eż. midazolam, triazolam) (użati għal nuqqas ta' rqad sever u stress)
- Omeprazole (użat għall-kura ta' l-ulċeri)
- Kontraċettivi orali (jekk tieħu Voriconazole Hikma waqt li tkun qed tuża kontraċettivi orali, jista' jkollhom effetti mhux mixtieqa bħal dardir u disturbi mestrwali)
- Alkaloidi vinka (eż., vincristine u vinblastine) (użati fil-kura tal-kanċer)
- Inibituri ta' tyrosine kinase (eż., axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib,

- dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (użati 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* (eż. efavirenz, delavirdine, nevirapine) (użati għall-kura ta' l-HIV) (ċerti dożi ta' efavirenz MHUX suppost jittieħdu fl-istess hin ma voriconazole)
- Methadone (użat għat-trattament tal-vizzju tat-teħid ta' l-eroina)
- Alfentanil u fentanyl u opiates oħra li jaħdmu fuq qasir żmien bħal sulfentanil (medicini kontra l-uġiegh li jintużaw għal proċeduri kirurġiċi)
- Oxycodone u opiates oħra li jaħdmu fuq tul ta' żmien bħal hydrocodone (użati kontra l-uġiegh moderat u sever)
- Medicini anti-infjammatorji mhux sterojdi (eż. ibuprofen, diclofenac) (użati kontra l-uġiegh u infjammazzjoni)
- Fluconazole (użat għal infezzjonijiet fungali)
- Everolimus (użat għal trattament ta' kanċer avanzat fil-kliewi u f'pazjenti bi trapjanti)
- Letemovir (użat biex jipprevjeni l-marda ta' cytomegalovirus (CMV) wara trapjant talmudullun)
- Ivacaftor (użat biex jittratta l-fibrozi ċistika)
- Flucloxacillin (antibijotiku użat kontra infezzjonijiet batteriċi)

Tqala u treddigh

Voriconazole Hikma 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 tqala waqt li tkun qiegħda tiegħu Voriconazole Hikma.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Voriconazole Hikma fih is-sodju

Din il-medicina fiha 217,6 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 10,9% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

Voriconazole Hikma fih cyclodextrins

Din il-medicina fiha 3,200 mg cyclodextrins f'kull kunjett li hu ekwivalenti għal 160 mg/ml meta jiġi rikostitwit f'20 ml. Jekk għandek marda tal-kliewi, kellem lit-tabib tiegħek qabel tircievi din il-medicina.

3. Kif għandek tiegħu Voriconazole Hikma

Dejjem għandek tiegħu din il-medicina eżatt kif qallek it-tabib tiegħek. Tkellem mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek jistabbilixxi d-doża tiegħek skont il-piż u t-tip ta' infezzjoni li għandek.

It-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek skont il-kondizzjoni tiegħek.

Id-doża rakkomandata għall-adulti (inkluż pazjenti anzjani) hija kif ġej:

Doża għall-ewwel 24 siegħa	Fil-vini
-----------------------------------	-----------------

(Doża inizjali)	6 mg/kg kull 12-il siegħa għall-ewwel 24 siegħa.
Doża wara l-ewwel 24 siegħa (Doża ta' Manteniment)	4 mg darbtejn kuljum

Jiddependi fuq ir-rispons tiegħek għall-kura, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża għal 3 mg/kg darbtejn kuljum.

It-tabib jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża jekk inti jkollok ċirrożi hafifa għal moderata.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Id-doża normali għat-tfal u teenagers hija kif ġej:

	Fil-vina	
	Tfal minn 2 sa anqas minn 12-il sena u teenagers ta' bejn 12 u 14-il sena li ji#nu inqas minn 50 kg	Teenagers ta' bejn 12 sa 14-il sena li jiżnu 50 kg jew aktar; u teenagers kllha akbar minn 14-il sena
Doża għall-ewwel 24 siegħa (Doża inizjali)	9 mg/kg kull 12-il siegħa għall-ewwel 24 siegħa	6 mg/kg kull 12-il siegħa għall-ewwel 12-il siegħa għall-ewwel 24 siegħa
Doża wara l-ewwel 24 siegħa (Doża ta' manteniment)	8 mg/kg darbtejn kuljum	4 mg/kg darbtejn kuljum

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

Voriconazole Hikma trab għal soluzzjoni għal infużjoni ser jiġi rikostitwit u dilwit għall-koncentrazzjoni korretta mill-ispizjar jew infermier tal-isptar tiegħek. (Jekk jogħġbok irreferi għall-aħhar ta' dan il-fuljett għal aktar tagħrif)

Dan se jingħatalek b'infużjoni fil-vini (go vina) b'rata massima ta' 3 mg/kg fis-siegħa mifruxa fuq siegħa sa 3 siegħat.

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

Jekk tkun insejt tiehu doża ta' Voriconazole Hikma:

Billi inti se tingħata din il-medicina taht sorveljanza medika mill-qrib, mhux probabbli li tfalli doża. Madankollu, għid lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk taħseb li tkun intesiet xi doża.

Jekk tieqaf tiehu Voriconazole Hikma:

It-trattament b'Voriconazole Hikma ser ikompli skont il-parir tat-tabib tiegħek, madankollu t-tul ta' żmien ta' trattament b'voriconazole m'għandux jaqbeż is-6 xhur.

Pazjenti li għandhom is-sistema immunitarja dgħajfa, jew daww b'infezzjonijiet diffiċli jista' jkollom

bżonn trattament għal aktar fit-tul sabiex l-infezzjoni ma terġax tfeġġ. Jista' jkun li jaqilbuk min trattament ta' infużjoni fil-vina għal pilloli jekk il-kundizzjoni taqleb għal ahjar.

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

Jekk ikollok xi mistoqsijiet oħra dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina jista' jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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

Effetti sekondarji serji – Waqqaf Voriconazole Hikma u kellem tabib immedjatament

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

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna: jistgħu jeffetwaw aktar minn 1 kull 10 pazjent

- Indeboliment viżwali (tibdil fil-vista , inkluż vista mċajpra, tibdil fil-kulur li tara, intolleranza mhux normali għall-perċezzjoni viżiva tad-dawl, ma tarax il-kuluri, disturbi fl-għajnejn, tara raġġieri, ma tarax billejl, vista titbandal, tara xrar, awra viżiva, preċiżjoni viżiva mnaqqsa, luminożità viżiva, telf ta' parti mill-kamp viżiv normali, tikek qabel l-għajnejn)
- Deni
- Raxx
- Dardir, rimettar, dijarea
- Uġiġħ ta' ras
- Nefha fl-estrematajiet
- Uġiġħ fl-istonku
- Diffikultajiet biex tiehu n-nifs
- Żieda fl-enzimi fil-fwied

Komuni: jistgħu jeffetwaw sa 1 kull 10 pazjenti

- Infjammazzjoni tas-sinus, infjammazzjoni tal-hanek, sirdat, dghufija
- Ammonti baxxi ta' xi tipi, inkluż severi, ta' ċelluli tad-demem homor (xi kultant relatati mal-immunità) u/jew bojod (xi kultant bid-deni), ammonti baxxi ta' pjastrini li jgħinu lid-demem biex jgħaqqad
- Livell baxx ta' zokkor fid-demem, livell baxx ta' potassium fid-demem, livell baxx ta' sodium fid-demem
- Ansjetà, depressjoni, konfużjoni, aġitazzjoni, ma tkunx tista' torqod, alluċinazzjonijiet
- Aċċessjonijiet, roġħda jew movimenti tal-muskoli mhux ikkontrollati, tnefnim jew sensazzjonijiet mhux normali tal-ġilda, żieda fit-ton tal-muskoli, nġhas, sturdament
- Emorraġija fl-għajnejn
- Problemi fir-ritmu tal-qalb li jinkludu tahbit tal-qalb mgħaġġel hafna, tahbit tal-qalb bil-mod hafna, hażen
- Pressjoni tad-demem baxxa, infjammazzjoni ta' vina (li tista' tkun assoċjata mal-holqien

ta' embolu)

- Diffikultà akuta biex tiehu nifs, uġiġ tas-sider, nefha tal-wiċċ(halq, xufftejn u madwar l-ġhajnejn),, akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmuni
- Stitikezza, indiġestjoni, infjammazzjoni tax-xufftejn
- Suffejra, infjammazzjoni tal-fwied, u korrimient tal-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
- Twaqqiġ tax-xagħar (tiqriegħ)
- Uġiġ 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 1 kull 100 pazjent

- Sintomi simili għall-influwenza, irritazzjoni u infjammazzjoni tal-passaġġ gastrointestinali, infjammazzjoni tas-sistema gastrointestinali li tikkawża dijarea assoċjata mal-antibijotiċi, infjammazzjoni tal-vini limfatiċi
- Infjammazzjoni tat-tessut irqiġ li jiksi l-ħajt intern taż-żaqq u jiksi l-organi addominali
- Tkabbir tal-glandola limfatika (xi kultant bl-uġiġ), 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, uġiġ, tnevmim jew ħruq fl-idejn jew fis-saqajn
- Problema bil-bilanċ jew koordinazzjoni
- Nefha tal-moħħ
- Tara doppju, kundizzjonijiet serji tal-ġhajnejn li jinkludu: uġiġ u infjammazzjoni tal-ġhajnejn u tal-kpiepel ta' l-ġhajnejn, moviment mhux normali tal-ġhajnejn, ħsara lin-nervituri tal-ġhajnejn li tirriżulta f'indeboliment tal-vista, nefha fid-disk tal-ġhajnejn
- Sensittività mnaqqsa li tħoss
- Sens anormali tat-togħma
- Diffikultajiet fis-smiġħ, tisfir fil-widnejn, sturdament
- Infjammazzjoni ta' ċerti organi interni - il-frixa u d-duwodenu, nefha u infjammazzjoni ta' l-ilsien
- Fwied akbar, insuffiċjenza tal-fwied, mard tal-marrara, ġebel fil-marrara
- Infjammazzjoni fil-ġogi, infjammazzjoni tal-vini taht il-ġilda (li tista' tiġi assoċjata mal-formazzjoni ta' embolu tad-demm)
- Infjammazzjoni tal-kliewi, proteini fl-awrina, ħsara fil-kliewi
- Rata mġaġġla ħafna ta' taħbit tal-qalb jew il-qalb tiflef xi taħbit xi kultant b'impulsi elettriċi erratiċi
- Elettrokardjogramm (ECG) anormali
- Żieda fil-livell ta' kolesterol fid-demm, żieda fil-livell ta' urea fid-demm
- Reazzjonijiet allergiċi tal-ġilda (xi kultant severi), li jinkludu jinkludu kundizzjoni tal-ġilda ta' periklu għall-ħajja li tikkawża infafet li jwegġġghu u selhiet fil-ġilda u membrani mukużi, b'mod speċjali fil-ħalq, infjammazzjoni tal-ġilda, urtikarja, ħmura u irritazzjoni tal-ġilda, tibdil fil-kulur aħmar jew vjola tal-ġilda li jista' jiġi kkawżat minn għadd baxx ta' pjastrini, ekżema
- Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni
- Reazzjoni allergika jew rispons immunitarju esagerat
- Infjammazzjoni tat-tessut ta' madwar l-ġhadam

Rari: jistgħu jaffetwaw sa 1 kull 1,000 pazjent

- Glandola tat-tirojde attiva ħafna
- Deterjorament tal-funzjoni tal-moħħ li hi kumplikazzjoni serja ta' mard tal-fwied

- Telf ta' hafna mill-fibri fin-nerv tal-ghajnejn, kornea mtappna, moviment involontarju tal-ghajn.
- Sensittività għad-dawl bil-formazzjoni ta' nfalet
- Disturb li fih is-sistema immuni tal-gisem tattakka parti mis-sistema nervuża periferali
- Problemi bir-ritmu ta' taħbit tal-qalb jew bil-konduzzjoni (xi kultant ta' periklu għall-ħajja)
- Reazzjoni allergika ta' periklu għall-ħajja
- Disturb fis-sistema tal-ghaqid tad-demem
- Reazzjonijiet allergiċi fuq il-ġilda (xi kultant severi), inkluż neffa rapida (edema) tad-dermis, tessut subkutanju, mukoża, u tessut submukożali, ħakk u rqajja' misluhin ta' ġilda ħoxna, ħamra bi qxur lewn il-fidda ta' ġilda, irritazzjoni tal-ġilda u tal-membrani mukożi, kundizzjoni tal-ġilda ta' periklu għall-ħajja li tikkawża porzjonijiet kbar tal-epidermis, is-saff ta' barra nett tal-ġilda, sabiex jinqala' minn mas-saffi tal-ġilda taħt.
- Irqajja' żgħar xotti u bil-qxur, xi kultant ħoxnin bil-ponot jew bi 'qrun'

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa:

- Nemex u tikek pigmentati

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

- Irqajja' ħomor bil-qxur jew leżjonijiet tondi fuq il-ġilda li jistgħu jkunu sintomi ta' marda awtoimmuni msejha lupus erythematosus tal-ġilda

Kultant kien hemm reazzjonijiet waqt l-infuzjoni b'Voriconazole Hikma (fosthom fwawar, deni, għaraq, taħbit tal-qalb mgħaġġel u qtugħ ta' nifs). It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf l-infuzjoni jekk dan iseħħ.

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

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

Hruq 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. Żidiet fl-enzimi fil-fwied ġew osservati wkoll b'mod aktar frekwenti fit-tfal.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Voriconazole Hikma

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

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

Din il-mediċina ma teħtieġ l-ebda kundizzjoni speċjali ta' temperatura waqt il-ħażna. Żomm fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal -iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Voriconazole Hikma

- Is-sustanza attiva hi voriconazole. Kull kunjett fih 200 mg voriconazole, ekwivalenti għal soluzzjoni ta' 10 mg/ml meta rikostitwita kif indikat mill-ispizjar jew infermier tal-isptar tiegħek.
- Is-sustanza l-oħra hi sulfobutylether beta cyclodextrin sodium.

Kif jidher Voriconazole Hikma u l-kontenut tal-pakkett

Voriconazole Hikma hija kejk lijofilizzat bajdani għal ofwajt.

Voriconazole Hikma hu ppreżentat f'pakketti ta' kunjett 1 jew 5 bħala trab għal soluzzjoni għall-infużjoni. Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugall

I-Manifatturi

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
l-italja

Għal kull tagħrif dwar din il- mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

AT / BE / DE / NL

Hikma Pharma GmbH
Tel: +49 89-45450-302

IT

Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

BG / CY / CZ / DK / EE / EL / FI / HR / HU / IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK

Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR

ES

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'

Taghrif iddettaljat dwar din il-medicina huwa disponibbli fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

L-informazzjoni li ġejja hija mahsuba għal professjonisti tobba jew tal-kura tas-saħħa biss:

Taghrif dwar ir-Rikostituzzjoni u t-Tahlit bl-Ilma

Voriconazole Hikma trab għal soluzzjoni għall-infużjoni l-ewwel irid jiġi rikostitwit bi 19-il ml ilma għall-injezzjonijiet jew 19 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni sabiex jinkiseb volum li jista' jingibed ta' 20 ml ta' konċentrat ċar li fih 10 mg/ml ta' voriconazole.

Huwa rakkomandat li tintuża siringa standard ta' 20 ml (mhux awtomatika) sabiex jiġi żgurat li jinghata l-ammont eżatt (19.0 ml) ta' ilma għall-injezzjonijiet jew ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni.

Wara r-rikostituzzjoni b' 19 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet jew b' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, soluzzjoni ċara għandha tinkiseb.

Il-volum meħtieġ tal-konċentrat rikostitwit imbagħad jiġi miżjud ma' infużjoni kompatibbli rakkomandata għal infużjoni msemija hawn isfel biex tinkiseb soluzzjoni finali ta' Voriconazole Hikma li jkun fiha 0.5 sa 5 mg/ml ta' voriconazole.

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża darba biss u kwalunkwe soluzzjoni mhux użata trid tintrema u għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet ċari mingħajr frak.

M'għandux jinghata bħala injezzjoni bolus.

Qabel ma tuża, din il-medicina ma teħtieġ l-ebda kundizzjoni speċjali ta' temperatura waqt il-ħażna. Żomm fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Volumi Meħtieġa ta' 10 mg/ml ta' Konċentrat Voriconazole Hikma

Piż tal- Ġisem (kg)	Volum ta' Konċentrat Voriconazole Hikma (10 mg/ml) meħtieġ għal:				
	doża ta' 3 mg/kg (numru ta' kunjetti)	doża ta' 4 mg/kg (numru ta' kunjetti)	doża ta' 6 mg/kg (numru ta' kunjetti)	doża ta' 8 mg/kg (numru ta' kunjetti)	doża ta' 9 mg/kg (numru ta' kunjetti)
10	-	4.0 ml (1)	-	8.0 ml (1)	9.0 ml (1)
15	-	6.0 ml (1)	-	12.0 ml (1)	13.5 ml (1)
20	-	8.0 ml (1)	-	16.0 ml (1)	18.0 ml (1)
25	-	10.0 ml (1)	-	20.0 ml (1)	22.5 ml (2)
30	9.0 ml (1)	12.0 ml (1)	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	27.0 ml (2)
35	10.5 ml (1)	14.0 ml (1)	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	31.5 ml (2)
40	12.0 ml (1)	16.0 ml (1)	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	36.0 ml (2)
45	13.5 ml (1)	18.0 ml (1)	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	40.5 ml (3)
50	15.0 ml (1)	20.0 ml (1)	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	45.0 ml (3)
55	16.5 ml (1)	22.0 ml (2)	33.0 ml (2)	44.0 ml (3)	49.5 ml (3)
60	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	36.0 ml (2)	48.0 ml (3)	54.0 ml (3)

65	19.5 ml (1)	26.0 ml (2)	39.0 ml (2)	52.0 ml (3)	58.5 ml (3)
70	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	42.0 ml (3)	-	-
75	22.5 ml (2)	30.0 ml (2)	45.0 ml (3)	-	-
80	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	48.0 ml (3)	-	-
85	25.5 ml (2)	34.0 ml (2)	51.0 ml (3)	-	-
90	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	54.0 ml (3)	-	-
95	28.5 ml (2)	38.0 ml (2)	57.0 ml (3)	-	-
100	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	60.0 ml (3)	-	-

Voriconazole Hikma huwa lijofil sterili mhux priservat.

Stabilità wara r-rikostituzzjoni:

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 36 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C għas-soluzzjoni rikostitwita.

Stabilità wara d-dilwazzjoni:

L-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjonijiet dilwiti għall-infuzjoni ġew murija għal 36 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C segwiti bi 3 sigħat f'temperatura ambjentali tal-kamra.

Minn lat mikrobijologiku, għadarba rikostitwit, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinjiet u l-kundizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' l-utent u normalment ma għandhomx ikunu iktar minn 24 siegħa f'2 °C sa 8°C (fi frigg), sakemm ir-rikostituzzjoni ma tkunx seħħet f'kundizzjonijiet ikkontrollati u asettici.

Soluzzjonijiet Kompatibbli għal Infużjoni:

Is-soluzzjoni rikostitwita tista' tiġi dilwita ma':

Sodium Chloride 9 mg/ml (0.9%) Soluzzjoni għal Injezzjoni
 Kompożizzjoni ta' Infużjoni ta' Sodium Lactate għal-gol-vina
 5% Glucose u Lactated Ringer's Infużjoni ġol-Vina
 5% Glucose u 0.45% Sodium Chloride 5% Infużjoni ġol-Vina
 5% Glucose Infużjoni ġol-Vina
 5% Glucose f'20 mEq ta' Infużjoni ġol-Vini ta' Potassium Chloride
 0.45% Sodium Chloride Infużjoni Ġol-Vini
 5% Glucose u 0.9% Sodium Chloride Infużjoni ġol-Vina

Il-kompatibilità ta' Voriconazole Hikma ma' dilwenti mhux dawk deskritti fuq (jew elenkati taħt f'Inkompatibbiltajiet) mhix magħrufa.

Inkompatibbiltajiet:

Voriconazole Hikma ma għandux jiġi infuż fl-istess pajp jew kannula fl-istess hin ma' infużjonijiet ta' prodotti mediċinali oħra, inkluż nutriment parenterali (eż Aminofusin 10% Plus).

Infużjonijiet ta' prodotti tad-demem ma għandhomx jingħataw fl-istess hin ma' Voriconazole Hikma.

Infużjoni ta' nutrijazzjoni parenterali totali tista' tingħata fl-istess hin ma' Voriconazole Hikma iżda mhux fl-istess linja jew kannula.

Voriconazole Hikma m'għandux jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 4.2% Sodium Bicarbonate.