

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzati

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensjoni orali

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 40 mg ta' posaconazole.

Ghal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni orali

Suspensjoni bajda

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Posaconazole SP jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet tal-fungu f'adulti (ara sezzjoni 5.1):

- Aspergillozi invażiva f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal amphotericin B jew itraconazole jew f'pazjenti intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali;
- Fusarjozi f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal amphotericin B jew f'pazjenti intolleranti għal amphotericin B;
- Kromblastomikozi u miċetoma f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal itraconazole jew f'pazjenti intolleranti għal itraconazole;
- Kokkidajojdomikozi f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal amphotericin B, itraconazole jew fluconazole jew f'pazjenti intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali;
- Kandidiazi orofaringali : bhala l-kura preferita f'pazjenti li għandhom mard sever jew li għandhom is-sistema immuni kompromessa, li jkunu mistennija li jkollhom rispons fqir għal terapija topika.

Tkun definita refrattarja meta l-infezzjoni tavvanza jew ma titjiebx wara mill-anqas 7 ijiem ta' dozi terapewtiċi b'terapija effettiva kontra l-fungu li jkunu ngħataw qabel.

Posaconazole SP huwa indikat ukoll għal profilassi ta' infezzjonijiet tal-fungu invasiva fil-pazjenti li ġejjin:

- Pazjenti li qed jirċievu kimoterapija ta' remissjoni-induzzjoni għall-lewkimja majelogenuza (AML) jew għal sindromi majelodisplastiki (MDS) li jkunu mistennija li jikkawżaw newtropenja u li jkollhom riskju għoli li jiżviluppaw infezzjonijiet tal-fungu invażivi;
- Persuni li jkunu rċevew trapjant ta' ċelluli *stem* hematopojetiċi (HSCT) li jkunu qed jingħataw dozi għoljin ta' terapija immunosopprimenti għal mard tat-tilqima kontra l-*host* u li jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw infezzjonijiet ta' mard tal-fungu invażivi.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tabib li jkollu esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjonijiet tal-fungu jew taht kura ta' support fil-pazjenti li jkollhom riskju għoli meta posaconazole jingħata bhala profilassi.

Id-dużaġġ rakkomandat jidher f'Tabella 1.

**Tabella 1.** Doża rakkomandata skond l-indikazzjoni

<b>Indikazzjoni</b>	<b>Doża u tul tat-terapija</b>
Infezzjonijiet Refrattarji tal-Fungu (IFI)/Pazjenti li ma jifilhx b'IFI	400 mg (10 ml) darbtejn kuljum. F'pazjenti li ma jifilhx ikla jew xi suppliment nutrizzjonali, Posaconazole SP għandu jingħata bhala doża ta' 200 mg (5 ml) erba' darbiet kuljum. It-terapija għandha ddum skon is-severità ta' l-infezzjoni li jkun hemm, irkupru minn sopressjoni tas-sistema immuni u r-rispons kliniku.
Kandidiżai Orofaringali	Doża ta' tagħbija ta' 200 mg (5 ml) darba kuljum fl-ewwel jum, imbagħad 100 mg (2.5 ml) darba kuljum għal 13-il gurnata. Kull doża ta' Posaconazole SP għandha tingħata ma' ikla, jew ma' suppliment nutrizzjonali f'pazjenti li ma jistgħux iżommu ikel sabiex jgħin għall-assorbiment orali u jiżgura esponiment xieraq.
Profilassi ta' Infezzjonijiet Invażivi tal-Fungu	200 mg (5 ml) tliet darbiet kuljum. Kull doża ta' Posaconazole SP għandha tingħata ma' ikla, jew ma' suppliment nutrizzjonali f'pazjenti li ma jistgħux iżommu ikel sabiex jgħin għall-assorbiment orali u jiżgura esponiment xieraq. It-terapija għandha ddum skond l-irkupru min-newtopenja jew l-immunosopressjoni. Għal pazjenti b' sindromi ta' lewkimja majelogenuża jew majelodisplastika, profilassi b' Posaconazole SP għandha tibda hafna granet qabel ma tkun mistennija li tfeġġ in-newtopenja u titkompla għal 7 ijiem wara li l-għadd tan-newtrofili jitla' fuq il-500 ċellula kull mm <sup>3</sup> .

Hemm tagħrif farmakokinetiku limitat f'pazjenti b' funzjoni hazina b' mod sever gastro-intestinali (bħal dijarea severa). Pazjenti li jkollhom dijarea severa jew rimettar għandhom jinżammu taht osservazzjoni mill-qrib għal infezzjonijiet tal-fungu avvanzati.

Is-suspensjoni orali għandha titħawwad sew qabel l-użu.

L-użu f'indeboliment renali: Mhux mistenni li jkun hemm effett minn indeboliment renali fuq il-farmakokinetiċi ta' posaconazole u mhux rakkomandat li tinbidel id-doża (ara sezzjoni 5.2).

L-użu f'indeboliment epatiku: Hemm tagħrif limitat fuq il-farmakokinetiċi f'pazjenti b'indeboliment epatiku; għalhekk, ma tistax issir rakkomandazzjoni għal tibdil fid-doża. Fin-numru żgħir ta' pazjenti li kellhom indeboliment epatiku, kien hemm żieda fl-esponiment u l-half-life ma' tnaqqis fil-funzjoni epatika (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

L-użu fi tfal: Ma għewx stabiliti s-sigurtà u l-effikaċja fi tfal u adolexxenti taht it-18-il sena. Għalhekk posaconazole mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti taht it-18-il sena (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### 4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

L-ghotja flimkien ma' ergot alkaloids (ara sezzjoni 4.5).

L-ghotja flimkien ma' sustrati ta' CYP3A4 terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, halofantrine jew quinidine peress li dan jista' jwassal għal żieda tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali, li jwasslu sabiex il-QTc jitwal u jkun hemm każijiet rari ta' *torsades de pointes* (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-ghotja flimkien ma' impedituri ta' HMG-CoA reductase simvastatin, lovastatin u atorvastatin (ara sezzjoni 4.5).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva: M'hemmx tagħrif dwar *cross-sensitivity* bejn posaconazole u sustanzi oħrajn azole kontra l-fungu. Għandha ssir attenzjoni meta jiġi ordnat Posaconazole SP għal pazjenti li jkollhom sensittività eċċessiva għal azoles oħrajn.

Tossicità epatika: Reazzjonijiet epatiċi (eż. ziediet hġief għal moderati fl-ALT, AST, alkaline phosphatase, bilirubin totali u/jew epatite klinika) kienu rrapportati waqt kura b'posaconazole. Testijiet għoljin tal-funzjoni tal-fwied kienu fil-parti l-kbira reversibbli malli twaqqfet it-terapija u f'xi każijiet it-testijiet reġghu lura għan-normal mingħajr ma twaqqfet it-terapija. Rarament, reazzjonijiet epatiċi aktar severi li wasslu għall-mewt kienu rrapportati. Posaconazole għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. F'dawn il-pazjenti, peress li l-half-life ta' l-eliminazzjoni jiġi mtawwal jista' jkun hemm żieda fl-esponiment.

Monitoraġġ tal-funzjoni epatika: Pazjenti li jżviluppaw anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt terapija b'Posaconazole SP għandhom ikunu eżaminati regolarment għall-iżvilupp ta' ħsara epatika aktar serja. L-imaniġġar tal-pazjenti għandu jinkludi evalwazzjoni permezz ta' laboratorju tal-funzjoni epatika (l-aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bilirubin). It-twaqqif ta' Posaconazole SP għandu jitqies jekk is-sinjali u s-sintomi kliniċi juru żvilupp ta' mard epatiku.

It-titwil ta' QTc: Xi azoles kienu assoċjati ma' titwil ta' l-intervall QTc.

Posaconazole SP m'għandux jingħata ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati għal CYP3A4 u magħrufin li jtawlu l-intervall QTc (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). Posaconazole SP għandu jingħata b'attenzjoni lill-pazjenti b'kundizzjonijiet pro-arritmiċi bħal :

- Meta l-QTc jiġi prolongat minhabba raġunijiet kongeniti jew b'mod akkwizit
- Kardjomajopatiya, l-aktar meta jkun hemm insuffiċjenza kardijaka
- Sinus bradikardja
- Preżenza ta' aritmiji sintomatiċi
- L-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali magħrufin li jtawwlu l-interval QTc (minbarra dawk imsemmijin f'sezzjoni 4.3).

Disturbi ta' elettroliti, l-aktar dawk li jinvolvu potassium, magnesium jew livelli ta' calcium, għandhom ikunu monitorati u rranġati kif meħtieġ qabel u waqt terapija b'posaconazole.

Posaconazole huwa impeditur ta' CYP3A4 u għandu jintuża biss taħt ċirkustanzi speċifiċi waqt kura bi prodotti mediċinali oħrajn li jiġu metabolizzati b'CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Rifabutin: L-użu fl-istess hin ma' posaconazole għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jegħlibx ir-riskju (ara sezzjoni 4.5).

Antibatterici ta' rifampicin (rifampicin, rifabutin), ċerti mediċini kontra l-aċċessjonijiet (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone), efavirenz u cimetidine: Il-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole jistgħu jibaxxew b'mod sinifikanti; għalhekk l-użu fl-istess hin ma' posaconazole għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jegħlibx ir-riskju (ara sezzjoni 4.5).

Dan il-prodott mediċinali fih madwar 1.75 g ta' glucose għal kull 5 ml ta' sospensjoni. Pazjenti b'malażsorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

#### 4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq posaconazole:

Posaconazole jiġi metabolizzat permezz ta' glukoronidazzjoni UDP (enzimi ta' fażi 2) u huwa sottostrat għall-effluss ta' glikoproteina-p (P-gp) *in vitro*. Għalhekk, impedituri (eż. verapamil, ciclosporin, quinidine, clarithromycin, erythromycin, eċċ.) jew indutturi (eż. rifampicin, rifabutin, xi

medicini kontra l-aċċessjonijiet, eċċ.) ta' dawn il-mezzi ta' tnehhija jistgħu jżidu jew inaqqsu il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' posaconazole rispettivament.

*Rifabutin* (300 mg darbtejn kuljum) inaqqas is- $C_{max}$  (l-oghla konċentrazzjoni fil-plażma) u l-AUC (erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-hin) ta' posaconazole għal 57 % u 51 % rispettivament. L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u rifabutin u indutturi simili (eż. rifampicin) għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju. Ara wkoll hawn taht dwar l-effett ta' posaconazole fuq il-livelli fil-plażma ta' rifabutin.

*Efavirenz* (400 mg darba kuljum) naqqas is- $C_{max}$  u l-AUC ta' posaconazole b'45 % u 50 %, rispettivament. L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u efavirenz għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent jegħleb ir-riskju.

*Phenytoin* (200 mg darba kuljum) jnaqqas is- $C_{max}$  u l-AUC ta' posaconazole b'41 % u 50 % rispettivament. L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u phenytoin u indutturi simili (eż. carbamazepine, phenobarbital, primidone) għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju.

*Antagonisti tar-riċettur  $H_2$  u impeduturi tal-pompa tal-protoni*: Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' posaconazole ( $C_{max}$  u AUC) kienu mnaqqsa b'39% meta posaconazole ingħata ma' cimetidine (400 mg darbtejn kuljum) minhabba tnaqqis fl-assorbiment li jista' jkun effett sekondarju għal tnaqqis ta' l-aċidu gastriku.

L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u cimetidine għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju. L-effett ta' antagonisti oħrajn tar-riċettur  $H_2$  (eż. famotidine, ranitidine) u impeduturi tal-pompa tal-protoni (eż. omeprazole) li jistgħu jikkawżaw soppresjoni ta' l-aċidità gastrika għal bosta sigħat fuq il-livelli fil-plażma ta' posaconazole ma ġiex studjat iżda tnaqqis fil-biodisponibilità jista' jsehh u għalhekk l-użu fl-istess hin għandu jkun evitat jekk ikun possibli.

#### L-effetti ta' posaconazole fu prodotti mediċinali oħrajn:

Posaconazole huwa impeditur qawwi ta' CYP3A4. L-ghotja fl-istess hin ta' posaconazole ma' sottostrati ta' CYP3A4 jista' jwassal għal żidiet kbar fl-esponiment għas-sottostrati ta' CYP3A4 hekk kif qed jiġi spjegat b'eżempji għall-effetti fuq tacrolimus, sirolimus, atazanavir u midazolam hawn taht. Hija konsiljata l-attenzjoni waqt kura fl-istess hin b'posaconazole ma' sottostrati ta' CYP3A4 mogħtija għal ġol-vina u d-doża tas-sottostrat ta' CYP3A4 jista' jkollha bżonn titnaqqas. Jekk posaconazole jintuża flimkien ma' sottostrati ta' CYP3A4 li jittiehdu mill-ħalq u li zieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jkunu assoċjati ma' każijiet avversi inaċċettabli, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tas-sottostrati ta' CYP3A4 u/jew każijiet avversi għandhom jiġu monitorati mill-qrib u d-doża mibdula kif meħtieġ. Ħafna mill-istudji dwar l-interazzjoni saru f'voluntiera b'saħħithom li jkollhom esponimenti għal posaconazole oghla meta mqabbla ma' pazjenti li jingħataw l-istess doża. L-effett ta' posaconazole fuq is-sottostrati ta' CYP3A4 jista' jkun kemmxejn aktar baxx minn dak li jidher f'voluntiera b'saħħithom, u huwa mistenni li jvarja bejn il-pazjenti minhabba l-esponiment varjabbli għal posaconazole fil-pazjenti. L-effett ta' meta jingħataw flimkien ma' posaconazole fuq il-livelli fil-plażma tas-sottostrati ta' CYP3A4 jista' jvarja wkoll fl-istess pazjent, sakemm posaconazole ma jingħataw strettament b'mod standard ma' l-ikel, peress li l-ikel għandu effett qawwi fuq l-esponiment ta' posaconazole (ara sezzjoni 5.2).

#### *Terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, halofantrine u quinidine (sottostrati ta' CYP3A4):*

L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, halofantrine jew quinidine huwa kontra-indikat. L-użu fl-istess hin jista' jikkawża ziediet tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali, li jwasslu għal titwil tal-QTc u f'każijiet rari sehħew *torsades de pointes* (ara sezzjoni 4.3).

*Alkaloidi ergot*: Posaconazole jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' alkaloidi ergot (ergotamine u dihydroergotamine), li jista' jwassal għal ergotizmu. L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u alkaloidi ergot huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

*Impedituri ta' HMG-CoA reductase metabolizzati permezz ta' CYP3A4* (eż. simvastatin, lovastatin u atorvastatin): Posaconazole jista' jżid b' mod sostanzjali l-livelli fil-plażma ta' impedituri ta' HMG-CoA reductase li huma metabolizzati minn CYP3A4. Kura b' dawn l-impedituri ta' HMG-CoA reductase għandha titwaqqaf waqt il-kura b' posaconazole għax żiediet fil-livelli kienu assoċjati ma' rabdomajelożi (ara sezzjoni 4.3).

*Alkaloidi vinka*: Posaconazole jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' alkaloidi vinka (eż. vincristine u vinblastine), li tista' twassal għal newrotossicità. Għalhekk l-użu fl-istess hin ta' posaconazole u alkaloidi vinka għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju. F'każ li jintużaw fl-istess hin, huwa rakkomandat li jkun meqjus tibdil fid-doża ta' l-alkaloidi vinka.

*Rifabutin*: Posaconazole zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' rifabutin b' 31 % u 72 %, rispettivament. L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u rifabutin għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju (ara wkoll hawn fuq dwar l-effett ta' rifabutin fuq il-livelli ta' posaconazole fil-plażma). Jekk dawn il-prodotti mediċinali jingħataw fl-istess hin, huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa ta' l-għadd komplet tad-demem u każijiet avversi relatati ma' żiediet fil-livelli ta' rifabutin (eż uvejite).

*Ciclosporin*: F'pazjenti b' trapjant tal-qalb li qeghdin fuq dozi fissi ta' ciclosporin, posaconazole 200 mg darba kuljum zied il-konċentrazzjonijiet ta' ciclosporin li kienu jehtieġu tnaqqis tad-doži. Każijiet ta' żiediet fil-livelli ta' ciclosporin li wasslu għal każijiet avversi severi, inkluża nefrotossicità u każ fatali ta' lewko-enċefalopatija, kienu rrapportati fi studji dwar l-effikaċja klinika. Meta tkun se tinbeda l-kura b' posaconazole f'pazjenti li jkunu diġa qed jirċievu ciclosporin, id-doża ta' ciclosporin għandha titnaqqas (eż. għal tlett kwarti tad-doża kurrenti). Għalhekk il-livelli ta' ciclosporin fid-demem għandhom ikunu monitorati sew waqt l-użu fl-istess hin, u meta titwaqqaf il-kura b' posaconazole, u d-doża ta' ciclosporin għandha tinbidel kif ikun mehtieġ.

*Tacrolimus*: Posaconazole zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' tacrolimus (0.05 mg/kg piż tal-gisem doża waħda) b' 121% u 358%, rispettivament. Interazzjonijiet li kienu klinikament sinifikanti li minhabba fihom il-pazjenti kellhom jiddahhlu l-isptar u/jew jitwaqqaf posaconazole, kienu rrapportati fi studji dwar l-effikaċja klinika. Meta tinbeda l-kura b' posaconazole f'pazjenti li diġa qed jirċievu tacrolimus, id-doża ta' tacrolimus għandha titnaqqas (eż. għal madwar terz tad-doża kurrenti). Għalhekk il-livelli ta' tacrolimus fid-demem għandhom ikunu monitorati sew meta jingħataw fl-istess hin, u meta jitwaqqaf posaconazole, u d-doża ta' tacrolimus mibdula kif mehtieġ.

*Sirolimus*: L-għotja ta' dozi ripetuti ta' posaconazole mill-halq (400 mg darbtejn kuljum għal 16-il jum) ziedet is- $C_{max}$  u l-AUC ta' sirolimus (2 mg doża waħda) b' medja ta' 6.7-il darba u 8.9-il darba (medda 3.1 sa 17.5-il darba), rispettivament, f'voluntiera b' saħħithom. L-effett ta' posaconazole fuq sirolimus fil-pazjenti mhux magħruf, iżda huwa mistenni li jvarja minhabba l-esponiment varjabbli għal posaconazole fil-pazjenti. L-għotja fl-istess hin ta' posaconazole ma' sirolimus mhux rakkomandat u għandu jiġi evitat kull meta jkun possibli. F'każ li jkun meqjus li l-għotja fl-istess hin ma tistax tiġi evitata, huwa rakkomandat li d-doża ta' sirolimus titnaqqas hafna meta tkun ser tinbeda l-terapija b' posaconazole u li jkun hemm monitoraġġ frekwenti hafna tal-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' sirolimus fid-demem. Il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus għandhom jitkejjlu fil-mument meta jibda jingħata, waqt l-għotja fl-istess hin, u meta titwaqqaf il-kura b' posaconazole, u d-doži ta' sirolimus mibdula kif ikun xieraq. Ta' min jinnota li r-relazzjoni bejn l-aktar konċentrazzjoni baxxa ta' sirolimus u l-AUC tinbidel meta jingħata flimkien ma' posaconazole. B'hekk, il-konċentrazzjonijiet baxxi ta' sirolimus li jaqgħu fil-medda terapewtika tas-soltu jistgħu jwasslu għal livelli aktar baxxi minn dak terapewtiku. Għalhekk konċentrazzjonijiet baxxi li jaqgħu fil-parti ta' fuq tal-medda terapewtika tas-soltu għandhom jiġu mmirati u għandha tingħata attenzjoni bir-reqqa għal sinjali u sintomi kliniċi, parametri tal-laboratorju u bijopsiji tat-tessuti.

*Impedituri ta' l-HIV protease*: Peress li l-impedituri ta' HIV protease huma sottostrati ta' CYP3A4, huwa mistenni li posaconazole jżid il-livelli fil-plażma ta' dawn l-aġenti kontra r-retrovajrus. Wara l-għotja fl-istess hin ta' posaconazole mill-halq (400 mg darbtejn kuljum) ma' atazanavir (300 mg darba kuljum) għal 7 ijiem f'individwi b' saħħithom is- $C_{max}$  u l-AUC ta' atazanavir żdied b' medja ta'

2.6-il darba u 3.7-il darba (medda 1.2 sa 26-il darba), rispettivament. Wara l-ghotja fl-istess hin ta' posaconazole mill-halq (400 mg darbtejn kuljum) ma' azatanavir u ritonavir (300/100 mg darba kuljum) ghal 7 ijiem f'individwi b'sahhithom is- $C_{max}$  u l-AUC ta' atazanavir ziedu b' medja ta' 1.5-il darba u 2.5-il darba (medda 0.9 sa 4.1-il darba), rispettivament. Iż-żieda ta' posaconazole mat-terapija b' atazanavir jew b' atazanavir ma' ritonavir kienet assoċjata ma' ziediet fil-livelli ta' bilirubin fil-plażma. Monitoraġġ frekwenti ta' każijiet avversi u tossiċità relatata ma' aġenti kontra r-retrovajrus li huma sottostrati ta' CYP3A4 huwa rakkomandat meta jinghataw flimkien ma' posaconazole.

*Midazolam u benzodijazepini oħrajn metabolizzati b' CYP3A4:* Fi studju b' voluntiera b' sahhithom posaconazole (200 mg darba kuljum ghal 10 ijiem) zied l-esponiment (AUC) ta' midazolam mogħti minn ġol-vina (0.05 mg/kg) bi 83 %. Fi studju ieħor b' voluntiera b' sahhithom, l-ghotja ta' doži ripetuti ta' posaconazole mill-halq (200 mg darbtejn kuljum ghal 7 ijiem) zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' midazolam mogħti minn ġol-vina (0.4 mg doża wahda) b' medja ta' 1.3 u 4.6-il darba (medda 1.7 sa 6.4-il darba), rispettivament; Posaconazole 400 mg darbtejn kuljum ghal 7 ijiem zied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' midazolam mogħti minn ġol-vina b' 1.6 u 6.2-il darba (medda 1.6 sa 7.6-il darba), rispettivament. Iż-żewġ doži ta' posaconazole it-tnejn li huma ziedu s- $C_{max}$  u l-AUC b' 1.6 u 6.2-il darba (medda 1.6 sa 7.6-il darba), rispettivament. Iż-żewġ doži ta' posaconazole it-tnejn li huma ziedu s- $C_{max}$  u l-AUC ta' midazolam mill-halq (2 mg doża wahda mill-halq) b' 2.2 u 4.5-il darba, rispettivament. Minbarra hekk, posaconazole mill-halq (200 mg jew 400 mg) tawwal il-medja tal-half-life terminali ta' midazolam minn madwar 3-4 sigħat għal 8-10 sigħat meta ngħataw flimkien. Minhabba r-riskju li l-pazjent jitraqqad għal żmien twil huwa rakkomandat li jiġi kkonidrat li d-doži jiġu aġġustati meta posaconazole jinghata fl-istess hin ma' kwalunkwe benzodiazepin li jiġi metabolizzat minn CYP3A4 (eż midazolam, triazolam, alprazolam).

*Imblukkaturi tal-kanali ta' calcium metabolizzati permezz ta' CYP3A4* (eż. diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine): Monitoraġġ frekwenti għal każijiet avversi u tossiċi relatati ma' l-imblukkaturi tal-kanali ta' calcium huwa rakkomandat waqt l-ghotja fl-istess hin ma' posaconazole. Tibdil fid-doża ta' l-imblukkaturi tal-kanali ta' calcium jistgħu jkunu meħtieġa.

*Digoxin:* L-ghotja ta' azoles oħrajn kienet assoċjata ma' ziediet fil-livelli ta' digoxin. Għalhekk, posaconazole jista' jzid il-koncentrazzjoni fil-plażma ta' digoxin u l-livelli ta' digoxin għandhom ikunu monitorati meta tinbeda jew titwaqqaf il-kura b' posaconazole.

*Sulfonajlurejas:* Il-koncentrazzjonijiet ta' glucose naqsu f' xi voluntiera b' sahhithom meta glipizide inghata flimkien ma' posaconazole. Monitoraġġ tal-koncentrazzjonijiet ta' glucose huwa rakkomandat f' pazienti diabetiċi.

#### **4.6 Tqala u treddigh**

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' posaconazole f' nisa waqt it-tqala. Studji fuq annimali urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali għall-bniedem.

Nisa li jistgħu johroġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament. Posaconazole m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta l-benefiċċju għall-omm ma jkunx jegħleb b' mod ċar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Posaconazole johroġ mal-halib ta' firien li jkunu qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). L-eskrezzjoni ta' posaconazole fil-halib tal-mara għadu ma' ġiex mistharreg. It-treddigh għandu jitwaqqaf malli tibda l-kura b' posaconazole.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Is-sigurtà ta' posaconazole giet stmata f' > 2,400 pazjent u voluntiera b' saħħithom li ddahhlu fi provi kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. L-aktar każijiet avversi li kienu rrapportati ta' spiss kienu jinkludu dardir, remettar, dijarea, deni u zieda fil-bilirubin.

<b>Tabella 2.</b> Każijiet avversi relatati mal-kura (TRAE) skond is-sistema tal-ġisem u l-frekwenza Komuni ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ); Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$ , $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$ , $< 1/1,000$ )	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b> Komuni: Mhux komuni: Rari:	newtropenja tromboċitopenia, lewkopenja, anemija, ezinofilja, limfadenopatija sindrome hemolitika uremika, purpura trombotika tromboċitopenika, pancitopenja, koagulopatija, emorragġija
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b> Mhux komuni: Rari:	reazzjoni allergika reazzjoni ta' sensitività eċċessiva
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b> Rari:	insuffiċjenza adrenali, tnaqqis tal-gonadotropin fid-demem
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b> Komuni: Mhux komuni:	skwilibriju fl-elettroliti, anoressija ipergliċemija
<b>Disturbi psikjatriċi</b> Rari:	disturb psikotiku, dipressjoni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b> Komuni: Mhux komuni: Rari:	parastezija, sturdament, nġhas, uġigh ta' ras aċċessjonijiet, newropatija, ipoestezija, treghid inċident ċerebrovaskulari, enċefalopatija, newropatija periferali, sinkope
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b> Mhux komuni: Rari:	vista m'cajpra diplopja, skotoma
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b> Rari:	tnaqqis tas-smiġh
<b>Disturbi fil-qalb</b> Mhux komuni: Rari:	sindrome ta' titwil tal-QT <sup>s</sup> , elettrokardjogramma anormali <sup>s</sup> , palpitazzjonijiet <i>torsade de pointes</i> , mewt f' daqqa, takikardija ventrikulari, arrest kardjo-respiratorju, insuffiċjenza kardijaka, infart majokardijaku
<b>Disturbi vaskulari</b> Mhux komuni: Rari:	pressjoni għolja, pressjoni baxxa emboliżmu pulmonari, trombozi fil-vini fondi
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b> Rari:	ipertensjoni pulmonari, pulmonite fl-interstizzju, infezzjoni fil-pulmun



<b>Disturbi gastro-intestinali</b> Komuni: Mhux komuni: Rari:	rimettar, tqallih, uġigh addominali, dijarea, dispepsja, haġq xott, tifwieq pankreatite emorraġġija gastro-intestinali, iljus
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b> Komuni: Mhux komuni: Rari:	testijiet tal-funzjoni tal-fwied jigu gholjin (ALT jizdied, AST jizdied, bilirubin jizdied, alkaline phosphatase jizdied, GGT jizdied) hsara epatoċellulari*, epatite, suffeġra, epatomegalija insuffiċjenza epatika, epatite kolestatika, kolestazi, epatosplenomegalija, tenerezza tal-fwied, asteriks
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b> Komuni: Mhux komuni: Rari:	raxx ulċeri fil-halq, alopeċja sindrome ta' Stevens Johnson, raxx vessikulari
<b>Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue</b> Mhux komuni:	uġigh fid-dahar
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b> Mhux komuni: Rari:	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, kreatinina fid-demm jizdied aċidozi tat-tubi renali ż-żgħar, nefrite fl-interstizzju
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b> Mhux komuni: Rari:	disturbi menstrwali uġigh fis-sider
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b> Komuni: Mhux komuni: Rari:	deni (ssir tahraq), astenja, gheja edima, uġigh, degħxiet, thossok ma tiflahx edima ta' l-ilsien, edima tal-wieċ
<b>Investigazzjonijiet</b> Mhux komuni:	tibdil fil-livelli ta' mediċini

§ Ara sezzjoni 4.4

\*Waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq kienet irrappurtata hsara severa fil-fwied li wasslet għall-mewt (ara sezzjoni 4.4).

#### 4.9 Doża eċċessiva

Waqt il-provi kliniċi, pazjenti li rċevew doži ta' posaconazole sa 1,600 mg/jum ma kellhomx reazzjonijiet avversi differenti minn dawk rappurtati f'pazjenti b'doži aktar baxxi. Doża eċċessiva bi żball kienet rappurtata f'pazjent wiehed li ha 1,200 mg darbtejn kuljum għal 3 ijiem. L-investigatur ma ra l-ebda reazzjonijiet avversi.

Posaconazole ma jitneħhiex bid-djalizi tad-demm.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini kontra l-fungu għall-użu sistemiku – derivati *triazole*,  
Kodiċi ATC: J02A C04.

#### Mod kif jaħdem

Posaconazole jinibixxi l-enzima lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (CYP51), li tikkatalizza pass essenzjali fil-biosintesi ta' ergosterol.

#### Mikrobijoloġija

Intwera li posaconazole huwa effettiv *in vitro* kontra l-mikro-organizmi li ġejjin: Speċi ta' *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), speċi ta' *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, u speċi ta' *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, u *Rhizopus*. It-tagħrif mikrobijoloġiku jindika li posaconazole huwa attiv kontra *Rhizomucor*, *Mucor*, u *Rhizopus*, iżda it-tagħrif kliniku għadu limitat wisq sabiex tkun evalwata l-effikaċja ta' posaconazole kontra dawn l-aġenti kawżattivi.

#### Reżistenza

Iżolati kliniċi li kienu anqas suxxettibli għal posaconazole kienu identifikati. Il-mekkaniżmu prinċipali ta' reżistenza huwa l'akkwist ta' sostituzzjonijiet fil-proteina li tkun immirata, CYP51.

#### L-użu ma' aġenti oħrajn kontra l-fungu

L-użu ma' terapiji kontra l-fungu m'għandux inaqqas l-effikaċja ta' posaconazole u l-anqas tat-terapiji l-oħra; iżda bħalissa m'hemmx evidenza klinika li terapija kombinata tipprovdi xi benefiċċju addizzjonali.

#### Relazzjonijiet Farmakokinetiċi / Farmakodinamiċi

Korrelazzjoni bejn l-esponiment totali tal-prodott mediċinali diviż bl-MIC (AUC/MIC) u r-risultat kliniku kienet osservata. Il-proporzjon kritiku għall-individwi b'infekzjonijiet ta' *Aspergillus* kienet ~200. Huwa importanti b'mod partikolari li tipprova taċċerta ruhek li jinkisbu l-ogħla livelli fil-plażma f'pazjenti infettati b'*Aspergillus* (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2 dwar il-korsijiet tad-dozi rakkomandati u l-effetti ta' l-ikel fuq l-assorbiment).

#### Esperjenza klinika

##### *Aspergillozi invażiva*

Posaconazole orali 800 mg/jum mogħti f'dozi maqsuma kien evalwata għall-kura ta' aspergillozi invażiva f'pazjenti b'mard li kien refrattarju għal amphotericin B (inklużi formulazzjonijiet liposomal) jew itraconazole jew f'pazjenti li kienu intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali fi prova mhux kumparattiva b'terapija ta' salvataġġ. Ir-risultati kliniċi kienu mqabbla ma' grupp ta' kontroll minn barra li nkiseb minn revizjoni retrospettiva tad-dokumenti mediċi. Il-krupp ta' kontroll minn barra kien jinkludi 86 pazjent kurati bil-kura disponibbli (bħal hawn fuq) fil-parti l-kbira fl-istess ħin u fl-istess postijiet bħall-pazjenti ikkurati b'posaconazole. Il-parti l-kbira tal-kazijiet ta' aspergillozi kienu meqjusa refrattorji għat-terapija li nġhatat qabel kemm fil-grupp ta' posaconazole (88 %) kif ukoll fil-grupp ta' kontroll minn barra (79 %).

Kif jidher f'Tabella 3, rispons b'suċċess (fejqaan komplet jew parzjali) fi tmiem il-kura deher f'42 % tal-pazjenti kkurati b'posaconazole meta mqabbel ma' 26 % tal-grupp ta' barra. Madankollu dan ma kienx studju prospettiv, randomised u b'kontroll u għalhekk it-tqabbil mal-gruppi ta' kontroll minn barra għandhom jitqiesu b'attenzjoni.

**Tabella 3** L-effikaċja globali ta' posaconazole fl-aħħar tal-kura għal aspergillozi invażiva imqabbla mal-grupp ta' kontroll minn barra.

	Posaconazole	Grupp ta' kontroll minn barra
Rispons globali	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
<b>Success skond l-ispeċi</b> Kollha konfermati b'mod		

mikoloġiku				
<i>Aspergillus</i> spp. <sup>1</sup>	34/76	(45 %)	19/74	(26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29	(41 %)	12/34	(35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19	(53 %)	3/16	(19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14	(29 %)	2/13	(15 %)
<i>A. niger</i>	3/5	(60 %)	2/7	(29 %)

*Fusarium* spp.: 11 minn 24 pazjent li wrew li probabbli kellhom fusarjozi kienu ikkurati b' suċċess b' posaconazole 800 mg/jum b' dozi maqsumin għal medjan ta' 124 jum u sa 212 jum. Fost 18-il pazjent li ma kienux tolleranti għal jew kellhom infezzjonijiet li kienu refrattorji għal amphotericin B jew itraconazole, seba' pazjenti kienu meqjusa bħala li wrew rispons.

*Kromblastomikozi/Micetoma*: 9 mill-11-il pazjent li kienu kkurati b' suċċess b' posaconazole 800 mg/jum f' dozi maqsumin għal medjan ta' 268 jum u sa 377 jum. Hames minn dawn il-pazjenti kellhom kromblastomikozi minhabba *Fonsecaea pedrosoi* u erbgha kellhom micetoma, l-aktar minhabba speċi ta' *Madurella*.

*Kokkidajomikozi*: 11 mis-16-il pazjent kienu kkurati b' suċċess (fi tmiem il-kura kellhom fejqan komplet jew parzjali mis-sinjali u s-sintomi li kien hemm mal-linja bażi) b' posaconazole 800 mg/jum b' dozi maqsuma għal medjan ta' 296 jum u sa 460 jum.

*Kura ta' Kandidijazi Orofaringali suxxettibli għal azole (OPC)*  
Studju randomised, blind għall-evalwatur, bil-kontroll kien mitmum f' pazjenti infettati b' HIV b' kandidijazi orofaringali suxxettibli għal azole (f' hafna mill-pazjenti studjati kienet izolata *C. Albicans* mal-linja bażi). Il-varjant ta' l-effikaċja ewlieni kienet ir-rata ta' suċċess kliniku (definita bħala fejqan jew titjib) wara 14-il jum ta' kura. Il-pazjenti kienu kkurati b' suspensjoni orali ta' posaconazole jew fluconazole (kemm posaconazole kif ukoll fluconazole ingħataw kif geġ: 100 mg darbtejn kuljum għal ġurnata 1 segwita b' 100 mg darba kuljum għal 13-il gurnata).

Ir-rati ta' rispons kliniku mill-istudju t'hawn fuq qed jidhru f' Tabella 4 hawn taht. Intwera li posaconazole ma kienx inferjuri għal fluconazole għar-rati ta' suċċess kliniku ma' Jum 14 kif ukoll wara 4 ġimghat minn meta ntemmet il-kura.

**Tabella 4.** Rati ta' suċċess kliniku f' Kandidijazi Orofaringali

Endpoint	Posaconazole	Fluconazole
Rata ta' suċċess kliniku ma' Jum 14	91.7 % (155/169)	92.5 % (148/160)
Rata ta' suċċess kliniku 4 ġimghat wara li ntemmet il-kura	68.5 % (98/143)	61.8 % (84/136)

Rata ta' suċċess kliniku kienet definita bħala n-numru ta' kazijiet meqjusa li għandhom rispons kliniku (fejqan jew titjib) diviż man-numru totali ta' kazijiet eliġibbli għall-analizi.

*Profilassi ta' Infezzjonijiet Invażivi tal-Fungu (IFIs) (Studji 316 u 1899)*

Żewġ studji ta' profilassi randomised bil-kontroll saru b' pazjenti li għandhom riskju oghla li jiżviluppaw infezzjonijiet invażivi tal-fungu.

Studju 316 kien prova randomised, double-blind b' suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg tliet darbiet kuljum) kontra kapsuli ta' fluconazole (400 mg darba kuljum) f' riċevituri ta' trapjanti ta' ċelluli stem hematopejetici alloġeniċi, b' mard tal-*graft* kontra l-*host* (GVHD). L-endpoint ewlieni ta' l-effikaċja kien l-inċidenza ta' IFI's li probabbli/ġew pruvati li sehhew wara 16-il ġimgha li tkun sehhet u-randomisation, hekk kif ikun deċiż minn pannell estern ta' esperti indipendenti blinded. Endpoint essenzjali sekondarju kien l-inċidenza ta' IFI's li probabbli/ġew pruvati li sehhew waqt il-perijodu tal-kura (l-ewwel doża sa l-ahhar doża tal-prodott mediċinali li qed jiġi studjat+ 7 ijiem). Il-magġoranza (377/600, [63 %]) tal-pazjenti li kienu nkluzi kellhom GVHD Akut ta' Grad 2 jew 3 jew kroniku estensiv (195/600, [32.5 %]) mal-bidu ta' l-istudju. Bħala medja t-terapija damet 80 jum għal posaconazole u 77 jum għal fluconazole.

<sup>1</sup> Jinkludi speċi oħrajn anqas komuni jew speċi mhux magħrufin

Studju 1899 kien wiehed randomised, blinded għall-evalwatur ta' suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg tliet darbiet kuljum) kontra suspensjoni ta' fluconazole (400 mg darba kuljum) jew soluzzjoni orali ta' itraconazole (200 mg darbtejn kuljum) f' pazjenti newtropeniċi li kienu qed jirċievu kimoterapija ċitotossika għall-lewkimja majeloġenuża jew sindromi majelodisplastiki. L-endpoint ta' l-effikaċja ewlieni kien l-inċidenza ta' IFI's li probabbli/ġew pruvati li sehhew minn pannell estern ta' esperti indipendenti blinded waqt il-perijodu tal-kura. Endpoint sekondarju essenzjali kien l-inċidenza ta' IFI's li probabbli/ġew pruvati wara 100 jum minn meta saret ir-randomisation. Lewkimja majeloġenuża li tkun għada kif ġiet dijanjostikata hija l-aktar kundizzjoni komuni (435/602, [72%]). It-terapija damet medja ta' 29 jum għal posaconazole u 25 jum għal fluconazole/itraconazole.

Fiz-żewġ studji ta' profilassi, aspergillozi kienet l-aktar infezzjoni mifruxa komuni li kien hemm. Ara Tabella 5 u 6 għar-riżultati miż-żewġ studji. Kien hemm anqas infezzjonijiet mifruxa ta' *Aspergillus* f' pazjenti li nġataw profilassi b' posaconazole meta mqabbla mal-pazjenti tal-kontroll.

**Tabella 5.** Riżultati mill-istudji kliniċi fil-profilassi ta' Infezzjonijiet Invażivi bil-Fungu.

Studju	Posaconazole	Kontroll <sup>a</sup>	Valur-P
<b>Proporzjon (%) ta' pazjenti b'IFIs pruvati/probabbli</b>			
<b>Perjodu fuq il-kura<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009
316 <sup>e</sup>	7/291 (2)	22/288 (8)	0.0038
<b>Perijodu b'hin-fiss<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	14/304 (5)	33/298 (11)	0.0031
316 <sup>d</sup>	16/301 (5)	27/299 (9)	0.0740

FLU = fluconazole; ITZ = itraconazole; POS = posaconazole.

a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).

b: f' 1899 dan kien il-perijodu minn meta kienu randomized sa l-ahhar doża tal-prodott mediċinali li qed jiġi studjat u 7 ijiem aktar; f' 316 kien il-perijodu mill-ewwel doża sa l-ahhar doża tal-prodott mediċinali li qed jiġi studjat u 7 ijiem aktar.

c: f' 1899 dan kien il-perijodu minn meta kienu randomized sa 100 jum wara li kienu randomized; f' 316 dan kien il-perijodu mil-jum tal-linja bażi għal 111-il jum wara l-linja bażi.

d: Kollha randomized

e: Kullha kkurati

**Tabella 6.** Riżultati mill-istudji kliniċi dwar il-profilassi ta' Infezzjonijiet Invażivi tal-Fungu.

Studju	Posaconazole	Kontroll <sup>a</sup>	
<b>Proporzjon (%) ta' pazjenti b'Aspergillożi ppruvata/probabbli</b>			
<b>Perijodu fuq il-kura<sup>b</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)	
<b>Perijodu b'hin-fiss<sup>c</sup></b>			
1899 <sup>d</sup>	4/304 (1)	26/298 (9)	
316 <sup>d</sup>	7/301 (2)	21/299 (7)	

FLU = fluconazole; ITZ = itraconazole; POS = posaconazole.

a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).

b: f'1899 dan kien il-perijodu minn meta kienu randomized sa l-ahhar doża tal-prodott mediċinali li qed jiġi studjat u 7 ijiem aktar; f'316 kien il-perijodu mill-ewwel doża sa l-ahhar doża tal-prodott mediċinali li qed jiġi studjat u 7 ijiem aktar.

c: f'1899 dan kien il-perijodu minn meta kienu randomized sa 100 jum wara li kienu randomized; f'316 dan kien il-perijodu mil-jum tal-linja bażi għal 111-il jum wara l-linja bażi.

d: Kollha randomized

e: Kullha kkurati

Fi studju 1899, deher tnaqqis sinifikanti fil-kawżi kollha ta' mwiet favur posaconazole [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %)  $p=0.048$ ]. Minn stimi Kaplan-Meier, il-probabilità ta' sopravivenza sa' jum 100 wara li kienu randomized, kienet ogħla b'mod sinifikanti għar-riċevituri ta' posaconazole; dan il-benefiċċju ta' sopravivenza intwera meta l-analiżi qieset il-kawżi kollha ta' mwiet ( $P=0.0354$ ) kif ukoll imwiet relatati ma' IFI's ( $P=0.0209$ ).

Fi studju 316, il-mortalità globali kienet simili (POS, 25 %; FLU, 28 %); iżda l-proporzjon ta' mwiet relatati ma' IFI kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti fil-grupp ta' POS (4/301) meta mqabbla mal-grupp ta' FLU (12/299;  $P=0.0413$ ).

#### L-użu f'pazjenti pedjatriċi

Sittax il-pazjent f'etajiet ta' bejn 8-17-il sena kienu kkurati b'800 mg/jum fi studju dwar infezzjonijiet invażivi tal-fungu. Ibbażat mit-tgħarif li nkiseb minn dawn is-16-il pazjent, il-profil ta' sigurtà jidher li huwa simili għal dak f'pazjenti li għandhom  $\geq 18$ -il sena.

Minbarra hekk, tmax-il pazjent ta' etajiet bejn 13-17-il sena rċevew 600 mg/jum għal profilassi ta' infezzjonijiet invażivi tal-fungu (Studju 316 u 1899). Il-profil ta' sigurtà f'dawn il-pazjenti < 18-il sena jidher li huwa simili għal profil ta' sigurtà li jidher fl-adulti. Minn tagħrif farmakokinetiku miksub minn 10 minn dawn il-pazjenti pedjatriċi, il-profil farmakokinetiku jidher simili għal dak f'pazjenti  $\geq 18$ -il sena.

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena ma għewx stabbiliti.

#### Evalwazzjoni ta' l-elettrokardjogramma

Hafna ECG's imqabbla bil-hin li ngabru fuq perijodu ta' 12-il siegħa inkisbu qabel u wara li ngħata posaconazole (400 mg darbtejn kuljum ma' ikel b'hafna xaham) minn 173 irġiel u nisa b'saħħithom ta' etajiet bejn 18 u 85 sena. Ma dehrux bidliet ta' rilevanza klinika fil-medja ta' l-interval tal-QTc (Fridericia) mil-linja bażi.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

#### Assorbiment

Posaconazole jiġi assorbit b'medjan ta'  $t_{max}$  ta' 3 sigħat (pazjenti li kielu). Il-farmakokinetiċi ta' posaconazole isegwu linja dritta wara li jingħataw doża wahda jew hafna dozi li jilhqqu 800 mg li jittiehdu ma' ikla b'hafna xaham. Ma dehrux aktar ziediet fl-esponiment meta dozi 'l fuq minn 800 mg ingħataw kuljum lill-pazjenti u lil voluntiera b'saħħithom. Fl-istat sajjem, l-AUC żdiedet anqas milli fil-proporzjon mad-doża 'l fuq minn 200 mg. F'voluntiera b'saħħithom fl-istat sajjem, meta d-doża

tal-jum (800 mg) kienet maqsuma f' 200 mg erba' darbiet kuljum imqabbel ma' 400 mg darbtejn kuljum, intwera li l-esponiment ta' posaconazole żdied b' 58 % fuq 48 siegħa.

#### L-effett ta' l-ikel fuq l-assorbiment orali f' voluntiera b' saħħithom

L-AUC ta' posaconazole huwa madwar 2.6-il darba akbar meta jingħata ma' ikla mingħajr xaħam jew suppliment nutrizzjonali (14-il gramma xaħam) u 4 darbiet akbar meta jingħata ma' ikla għolja fix-xaħam (~ 50 gramma xaħam) relattiv ma' l-istat saħħem. Posaconazole għandu jingħata ma' l-ikel jew ma' suppliment nutrizzjonali (ara sezzjoni 4.2).

#### Distribuzzjoni

Posaconazole jiġi assorbit bil-mod u jiġi eliminat bil-mod b' volum ta' distribuzzjoni apparent kbir (1,774 litru) u jintrabat hafna mal-proteini (> 98 %), l-aktar ma' l-albumina tas-serum.

#### Metaboliżmu

Posaconazole m'għandux metaboli ewlenin li jiċċirkulaw u l-koncentrazzjonijiet tiegħu mhux probabbli li jinbidlu b' impedituri ta' enzimi CYP450. Mill-metaboli li jkunu qed jiċċirkulaw, il-maġġoranza huma konjugati ta' glukuronajd ta' posaconazole u jidhru ammonti żgħar ta' metaboli ossidattivi (medjati b' CYP450). Il-metaboli li jiġu eskretati fl-awrina u l-ippurgar jgħoddu għal madwar 17 % tad-doża radjutikkettata li tingħata.

#### Eskrezzjoni

Posaconazole jitneħħa bil-mod b' medja ta' half-life ( $t_{1/2}$ ) ta' 35 siegħa (medda bejn 20 u 66 siegħa). Wara li jingħata  $^{14}\text{C}$ -posaconazole, ir-radjuattività ingabret fil-parti l-kbira mill-ippurgar (77 % tad-doża radjutikkettata) bl-akbar komponent ikun il-medicina originali (66 % tad-doża radjutikkettata). It-tneħħija mill-kliewi hija mezz ta' eliminazzjoni minuri, b' 14 % tad-doża radjutikkettata imneħħija mill-awrina (< 0.2 % tad-doża radjutikkettata tkun il-medicina originali). L-istat fiss jinkiseb wara li jkunu ingħataw dozi multipli għal 7 sa 10 ijiem.

#### Farmakokinetiċi f' popolazzjonijiet speċjali

##### *Tfal (< 18-il sena)*

Wara li jingħataw 800 mg posaconazole kuljum bhala dozi maqsuma għall-kura ta' infezzjonijiet invażivi tal-fungu, il-medja tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma minn 12-il pazjent ta' etajiet bejn 8 – 17-il sena (776 ng/ml) kienu simili għall-koncentrazzjonijiet minn 194 pazjent ta' etajiet bejn 18 – 64-il sena (817 ng/ml). Ma kienx hemm taġġir farmakokinetiku għal pazjenti taħt it-8 snin. Bl-istess mod, fi studji dwar profilassi, il-medja tal-koncentrazzjoni ( $C_{av}$ ) ta' posaconazole fi stat fiss kien kumparabbli fost għaxar adolexxenti (13-17-il sena) mas- $C_{av}$  li nkiseb fl-adulti ( $\geq 18$ -il sena).

##### *Sess*

Il-farmakokinetiċi ta' posaconazole fl-irġiel u n-nisa kienu kumparabbli.

##### *Anzjani ( $\geq 65$ sena)*

Żieda fis- $C_{max}$  (26 %) u l-AUC (29 %) dehret f' individwi anzjani (24 individwu  $\geq 65$  sena) relattiv ma' individwi aktar żgħar (24 individwu ta' bejn 18 – 45 sena). Madankollu, fi provi dwar l-effikaċja klinika, il-profil ta' sigurtà ta' posaconazole bejn il-pazjenti żgħażaġh u dawk anzjani kien simili.

##### *Razza*

Kien hemm tnaqqis żgħir (16 %) fl-AUC u s- $C_{max}$  ta' posaconazole f' individwi Suwed relattivi ma' individwi Kawkażi. Madankollu, il-profil ta' sigurtà ta' posaconazole bejn individwi Suwed u dawk Kawkażi kien simili.

##### *Insuffiċjenza renali*

Wara li tingħata doża waħda, ma kienx hemm effett minn insuffiċjenza renali hafifa u moderata ( $n=18$ ,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) fuq il-farmakokinetiċi ta' posaconazole, għalhekk m'hemmx b'żonn tibdil fid-doża. F'individwi li jkollhom insuffiċjenza renali severa ( $n=6$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), l-AUC ta' posaconazole varja hafna [ $> 96$  % CV (koeffiċjenti tal-varjanza)] imqabbel mal-gruppi renali l-oħrajn [ $< 40$  % CV]. Madankollu, peress li posaconazole ma jiġix eliminat mill-kliewi b' mod

sinifikanti, mhux mistenni li jkun hemm effett ta' insufficjenza renali severa fuq il-farmakokinetici ta' posaconazole u mhux rakkomandat li tinbidel id-doza. Posaconazole ma jitnehhix bid-dijalizi tad-dem.

#### *Insufficjenza epatika*

Fi studju b'numru zghir ta' pazjenti (n=12) li kellhom insufficjenza epatika, kien hemm zieda fl-esponiment assoċjat ma' titwil tal-half-life f'pazjenti b'insufficjenza epatika (26.6, 35.3, u 46.1 siegħa għal gruppi hafif, moderat u sever rispettivament imqabbel ma' 22.1 siegħa f'individwi b'funzjoni epatika normali). Zieda ta' madwar darbtejn fl-istat fiss ta' l-AUC hija stmata f'pazjenti li jkollhom insufficjenza epatika severa. Minhabba t-tagħrif farmakokinetiku limitat li hemm f'pazjenti b'insufficjenza epatika, posaconazole għandu jintuza b'attenzjoni f'pazjenti b'insufficjenza epatika severa peress li t-titwil tal-half-life li jista' jsehh iwassal għal esponiment akbar.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

Kif deher b'agenti kontra l-fungu ohrajn, l-effetti relatati ma' l-impediment tas-sintesi ta' l-ormon steroidali deheru fi studji dwar it-tossicita' b'dozi ripetuti b'posaconazole. Effetti ta' soppressjoni ta' l-adreni deheru fi studji dwar it-tossicita' f'firien u klieb b'esponimenti daqs jew akbar minn dawk li jinkisbu b'dozi terapewtiċi fil-bnedmin.

Fosfolipidozi newronali sehhet fi klieb li ngħataw dozi għal  $\geq 3$  xhur b'esponimenti aktar baxxi minn dawk li jinkisbu b'dozi terapewtiċi fil-bnedmin. Din is-sejba ma deheretx fix-xadini li ngħataw l-istess doza għal sena. Fi studji ta' t'nax-il xahar ta' newrotossicita' fi klieb u xadini, ma kienx hemm effetti funzjonali fuq is-sistemi nervużi ċentrali jew periferali b'esponimenti akbar minn dawk miksuba b'mod terapewtiku.

Fosfolipidozi pulmonari li tirrizulta f'dilatazzjoni u ostruzzjoni ta' alvejoli dehret fl-istudju ta' sentejn fil-firien. Dawn is-sejbiet mhux neċessarjament jindikaw li jista' jkun hemm xi tibdil funzjonali fil-bnedmin.

Ma deherx bidliet fl-elettrokardjogrammi, inklużi l-intervalli QT u QTc, fi studju farmakologiku dwar is-sigurtà b'dozi ripetuti f'xadini b'esponimenti sistemici 4.6-il darba oghla mill-esponimenti li jinkisbu b'dozi terapewtiċi fil-bnedmin. L-ekokardjografija ma wriet l-ebda indikazzjoni ta' dikumpens kardijaku fi studju farmakologiku dwar dozi ripetuti dwar is-sigurtà f'firien b'esponimenti sistemici 1.4-il darba oghla minn dawk li jinkisbu bit-terapija. Ziediet fil-pessjonijiet sistoliċi u arterjali (sa 29 mm-Hg) deheru f'firien u xadini b'esponimenti sistemici 1.4-il darba u 4.6-il darba oghla rispettivament, minn dawk li jinkisbu b'dozi terapewtiċi.

Studji ta' riproduzzjoni, u ta' zvilupp madwar u wara t-twelid saru f'firien. B'esponiment aktar baxxi minn dawk li jinkisbu b'dozi terapewtiċi fil-bnedmin, posaconazole ikkawza bidliet skelettrali u malformazzjonijiet, distocja, zmien ta' gestazzjoni itwal, tnaqqis fil-medja tad-daqs tal-botom u tas-soppravivenza ta' wara t-twelid. Fil-fniek, posaconazole kien embrijutossiku f'esponimenti akbar minn dawk miksuba b'dozi terapewtiċi. Kif deher b'agenti kontra l-fungu azole ohrajn, dawn l-effetti fuq ir-riproduzzjoni kienu meqjusa bhala effetti relatati mal-kura fuq il-ġenesi ta' l-isterojdi. Posaconazole ma kienx ġenotossiku fi studji *in vitro* u *in vivo*. Studji dwar ir-riskju ta' kanċer ma indikawx xi perikli speċjali għall-bnedmin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Polysorbate 80  
Simeticone  
Sodium benzoate (E211)  
Sodium citrate dihydrate

Citric acid monohydrate  
Glycerol  
Xanthan gum  
Glucose likwidu  
Titanium dioxide (E171)  
Toghma artifiċjali ta' ċirasa li fiha benzyl alcohol u propylene glycol  
Ilma purifikat

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kontenitur magħluq: sentejn

Wara li l-kontenitur jinfetah l-ewwel darba: 4 ġimghat.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Tagħmlux fil-friża.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo filu**

105 ml ta' suspensjoni fi flixxun ta' 123 ml (ħġieġ kannella jagħti fl-oranġjo tat-tip IV) magħluq b'ghatu tal-plastik rezistenti għat-tfal (polypropylene) u kuċċarina għal kejl (polystyrene) b'2 marki tal-kejl: 2.5 ml u 5 ml.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Il-Belġju

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/321/001

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

25 October 2005

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-webside ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.



**ANNEX II**

- A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Schering-Plough S.A., 2, rue Louis Pasteur; 14200 Hérouville St Clair, Franza

**B KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f'dan il-kaz.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

**ANNEX III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**FLIXKUN** (*Kartuna ta' barra*)

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensjoni orali  
posaconazole

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

Kull ml tas-suspensjoni orali fiha 40 mg ta' posaconazole.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih ukoll glucose likwidu.  
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Flixkun ta' 105 ml ta' suspensjoni orali  
Maghrfa tal-kejl

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Hawwad sew qabel l-użu.  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA (JET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS  
Kull prodott li jibqa erba' ġimgħat wara li jinfetah il-flixkun għandu jintrema.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taghmlux fil-friza.

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

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

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles, Il-Belġju

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

EU/1/05/321/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Posaconazole SP

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FLIXKUN** (*Tikketta tal-flixkun*)

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Posaconazole SP 40 mg/ml suspensjoni orali  
posaconazole

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

Kull ml tas-suspensjoni orali fiha 40 mg ta' posaconazole.

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Fih ukoll glucose likwidu.  
Ara l-fuljett ghal aktar taghrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Flixkun ta' 105 ml ta' suspensjoni orali  
Maghrfa tal-kejl

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali  
Hawwad sew qabel l-użu.  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPECJALI LIL-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA (JET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS  
Kull prodott li jibqa erba' ġimgħat wara li jinfetah il-flixkun għandu jintrema.

**9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taghmlux fil-friza.

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

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

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles, Il-Belġju

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

EU/1/05/321/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**



Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

### Posaconazole SP 40 mg/ml suspensjoni orali posaconazole

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Posaconazole SP u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Posaconazole SP
3. Kif għandek tiehu Posaconazole SP
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Posaconazole SP
6. Aktar tagħrif

### 1. X'INHU POSACONAZOLE SP U GħALXIEX JINTUŻA

Posaconazole SP jgħamel parti minn grupp ta' medicini li jissejju agenti triazole kontra l-fungu. Dawn il-medicini jintużaw biex jiġu evitati u kkurati varjeta' wiesa' ta' infezzjonijiet tal-fungu. Posaconazole SP jaħdem billi joqtol jew iwaqqaf it-tkabbir ta' certi tipi ta' fungu li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet fil-bnedmin.

Posaconazole SP jista' jintuża biex jikkura dawn it-tipi ta' infezzjonijiet tal-fungu fl-adulti:

- Infezzjonijiet ikkawżati minn fungu tal-familja ta' *Aspergillus* li ma jkunux tjebu meta jkunu ġew ikkurati bil-medicini kontra l-fungu amphotericin B jew itraconazole jew meta dawn il-medicini kellhom jitwaqqfu;
- Infezzjonijiet ikkawżati minn fungu tal-familja *Fusarium* li ma jkunux tjebu meta jkunu ġew ikkurati b'amphotericin B jew meta amphotericin B kellu jitwaqqaf;
- Infezzjonijiet ikkawżati minn fungu li jikkawża kondizzjonijiet imsejhin kromblastomikozi u miċetoma li ma jkunux tjebu meta jkunu ġew ikkurati b'itraconazole jew meta itraconazole kellu jitwaqqaf;
- Infezzjonijiet minhabba fungu imsejjah *Coccidioides* li ma jkunux tjebu meta jkunu ġew ikkurati b'wieħed jew aktar minn amphotericin B, itraconazole jew fluconazole jew meta dawn il-medicini kellhom jitwaqqfu;
- Infezzjonijiet tal-ħalq jew tad-dawra tal-grieżem (mġharufin bħala "traxx") ikkawżati minn fungu imsejjah *Candida*, li huma nfezzjonijiet tal-bidu.

Posaconazole SP jista' jintuża biex jevita infezzjonijiet tal-fungu f'pazjenti li jkollhom is-sistema immuni dgħajfa minhabba medicini oħra jew mard.

### 2. QABEL MA TIEHU POSACONAZOLE SP

#### Tiehu Posaconazole SP

- jekk inti allergiku/a (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal posaconazole jew sustanzi oħra ta' Posaconazole SP.
- jekk qed tiehu xi medicini li fihom alkaloidi ergot (jintużaw għall-kura ta' migranji). Posaconazole jista' jżid il-livelli fid-demm ta' dawn il-medicini, li jista' jwassal għal tnaqqis sever fil-fluss ta' demm f'xi partijiet tal-ġisem u jikkawża ħsara lit-tessuti.

- Jekk qed tiehu xi wiehed minn dawn il-medicini. Posaconazole jista' jzid il-livelli fid-demmm ta' dawn il-medicini, li jista' jwassal ghal disturbi serji hafna fir-ritmu li bih thabtat il-qalb:
  - terfenadine (jintuza għall-kura ta' allergiji)
  - astemizole (jintuza għall-kura ta' allergiji)
  - cisapride (jintuza għall-kura ta' problemi fl-istonku)
  - pimozide (jintuza għall-kura ta' sintomi ta' disturbi ta' Tourette)
  - halofantrine (jintuza għall-kura ta' malarja)
  - quinidine (jintuza għall-kura ta' meta l-qalb tkun qed thabtat b'ritmu anormali).
- Jekk qed tiehu simvastatin, lovastatin, atorvastatin u xi medicini simili (li jissejhu impedituri ta' HMG-CoA reductase jew statini) li jintużaw għall-kura ta' livelli għoljin ta' kolesterol fid-demmm.

Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni “Meta tiehu medicini ohra” għal tagħrif fuq medicini ohra li jistgħu jinteraġixxu ma' Posaconazole SP.

### **Oqghod attent hafna b'Posaconazole SP**

Saqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tibda tiehu xi medicina. Minbarra l-medicini msemmija hawn fuq li m'għandhomx jittiehdu ma' posaconazole minhabba r-riskju ta' disturbi fuq ir-ritmu li bih thabtat il-qalb, hemm medicini ohrajn li għandhom riskju ta' problemi fuq ir-ritmu li jistgħu ikunu akbar meta tiehodhom ma' posaconazole. Jekk jogħġbok aċċerta ruhek li tghid lit-tabib tiegħek dwar il-medicini kollha li qed tiehu (bir-ricetta jew minghajr ricetta).

Għid lit-tabib tiegħek:

- Jekk qatt kellek reazzjoni allergika għal medicini ohrajn mill-familjaazole jew triazole. Dawn jinkludu ketoconazole, fluconazole, itraconazole u voriconazole.
- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied. Jista' jkolllok bżonn li jsirulek testijiet tad-demmm speċjali meta tkun qed tiehu Posaconazole SP.
- Jekk għandek problemi tal-kliewi u qed tiehu xi medicini li jaffettwaw il-kilwa.
- Jekk taqbdet dijarea jew tibda tirremetti, għax dawn il-kundizzjonijiet jillimitaw kemm ikun effettiv Posaconazole SP.
- Jekk qatt xi darba qalulek li għandek xi wiehed minn dawn il-kundizzjonijiet:
  - Traċċat tar-ritmu tal-qalb anormali (ECG) li jindika problema li tissajjah interval QTc imtawwal.
  - Indeboliment tal-muskolu tal-qalb jew insufficjenza tal-qalb
  - Qalb thabtat bil-mod hafna
  - Kwalunkwe disturb fir-ritmu tal-qalb
  - Kwalunkwe problema fl-ammoni ta' potassium, magnesium jew calcium fid-demmm tiegħek.

Jekk jogħġbok innota li Posaconazole SP jintuza biss f'adulti (akbar minn 18-il sena).

### **Meta tiehu medicini ohra**

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-ahhar xi medicini ohra, anki dawk minghajr ricetta.

Jekk jogħġbok ara l-lista ta' medicini li m'għandhomx jittiehdu meta tkun qed tiehu Posaconazole SP li tidher hawn fuq.

Hemm medicini ohrajn li jistgħu jinghataw jekk qed tiehu Posaconazole SP iżda jista' jkun hemm bżonn ta' kawtela speċjali.

Ċerti medicini jistgħu iżidu (possibilment iżidu r-riskju ta' effetti sekondarji) jew inaqsu (possibilment jikkawżaw tnaqqis fl-effettività) tal-livelli ta' posaconazole fid-demmm.

Medicini li jistgħu jnaqqsu il-livelli ta' posaconazole fid-demmm jinkludu:

- Rifabutin u rifampicin (jintużaw għall-kura ta' certi infezzjonijiet). Jekk qed tiġi kkurat b'rifabutin, l-għadd tad-demmm u xi effetti sekondarji ta' rifabutin jkollhom bżonn jiġu monitorati.
- Xi medicini li jintużaw biex jevitaw aċċessjonijiet, bħal phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone.
- Efavirenz, li jintuza għall-kura ta' infezzjoni b'HIV.

- Mediċini li jintużaw biex inaqqsu l-aċidu fl-istonku bhal cimetine u ranitidine jew omeprazole u mediċini simili li jissejhu impedituri tal-pompi tal-protoni.

Posaconazole SP jista' jżid (possibilmment jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji) fil-livelli ta' mediċini oħrajn fid-demm. Dawn jinkludu:

- Vincristine, vinblastine u alkaloidi vinka oħrajn (jintużaw għall-kura tal-kanċer)
- Ciclosporin (jintuża meta issir kirurġija ta' trapjant)
- Tacrolimus u sirolimus (jintużaw meta issir kirurġija ta' trapjant)
- Rifabutin (jintuża għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet)
- Mediċini li jintużaw għall-kura ta' HIV li jissejhu impedituri protease (jinkludu lopinavir u atazanavir, li jingħataw ma' ritonavir) u impedituri mhux nuklejosidi ta' reverse transcriptase (NNRTIs)
- Midazolam, triazolam, alprazolam u mediċini simili li jissejhu benzodijazepini (jintużaw bhala sedattivi jew rilassanti tal-muskoli)
- Diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine u xi ftit mill-mediċini l-oħrajn li jissejhu imblukkaturi tal-kanali ta' calcium (jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demm għolja)
- Digoxin (jintuża għal kura ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- Sulfonilureas bhal glipizide (jintużaw għal kura ta' zokkor għoli fid-demm).

#### **Meta tiehu Posaconazole SP ma' l-ikel u max-xorb**

Kull doża ta' Posaconazole SP għandha tittiehed ma' l-ikel jew ma' supplement nutrizzjonali jekk ma tistax iżzomm ikel li jgħin biex ikun hemm assorbiment orali aħjar. Ara sezzjoni 3 ta' dan il-fuljett għal aktar tagħrif fuq kif għandek tiehu s-suspensjoni.

#### **Tqala u tredidigh**

Għid lit-tabib tiegħek jekk int jew tahseb li jista' jkun li hriġt tqila qabel ma tibda tiehu Posaconazole SP. Tużax Posaconazole SP waqt it-tqala sakemm ma jkunx qallek it-tabib tiegħek. Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva meta tkun qed tiehu Posaconazole SP jekk int mara li tista' tohroġ tqila. Għamel kuntatt mat-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tohroġ tqila waqt li tkun fuq kura b'Posaconazole SP.

M'għandekx tredda' meta tkun qed tingħata kura b'Posaconazole SP.

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

M'hemmx tagħrif dwar l-effett ta' Posaconazole SP fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk jogħgbok għarraf lit-tabib tiegħek jekk thoss xi effetti li jistgħu jikkawżawlek problemi biex issuq jew l-użu ta' magni oħrajn bhal ngħas jew vista mċajpra.

#### **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Posaconazole SP**

Posaconazole SP fih madwar 1.75 g ta' glucose għal kull 5 ml ta' suspensjoni. M'għandekx tiehu din il-mediċina jekk għandek kondizzjoni li tissejjah malassorbiment tal-glucose-galactose u għandek iżzomm nota ta' dan l-ammont ta' glucose jekk għal xi raġuni għandek toqgħod attent għall-ammont ta' zokkor li tiehu.

### **3. KIF GħANDEK TIEHU POSACONAZOLE SP**

Posaconazole SP għandu jintuża biss kif jindikalek it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek ser jeżamina r-rispons u l-kundizzjoni sabiex jiddeċidi kemm għandu jdum jingħata Posaconazole SP u jekk ikunx hemm bżonn ta' xi tibdil fid-doża ta' kuljum.

Indikazzjoni	Doża
Kura ta' Infezzjonijiet Refrattorji tal-Fungu	Ħu 400 mg (żewġ kuċċarini ta' 5 ml) tas-suspensjoni darbtejn kuljum ma' l-ikel jew ma' suppliment nutrizzjonali jekk ma tistax iżżomm ikel. Jekk ma tistax tiekol jew tiehu suppliment nutrizzjonali, it-tabib tiegħek ser jgħidlek biex tiehu 200 mg (kuċċarina waħda ta' 5 ml) erba' darbiet kuljum.
Kura tal-bidu ta' Traxx	Fl-ewwel jum ta' kura hu 200 mg (kuċċarina waħda ta' 5 ml) darba. Wara l-ewwel jum, hu 100 mg (2.5 ml) darba kuljum ma' l-ikel jew ma' suppliment nutrizzjonali jekk ma tistax iżżomm ikel.
Biex tevita Infezzjonijiet serji tal-Fungu	Ħu 200 mg (kuċċarina waħda ta' 5 ml) tliet darbiet kuljum ma' l-ikel jew ma' suppliment nutrizzjonali jekk ma tistax iżżomm ikel.

#### **Jekk tiehu Posaconazole SP aktar milli suppost**

Jekk qed tinkwieta li hadt iżżejjed, għamel kuntatt mat-tabib tiegħek jew ma professjonist fil-kura tas-sahha mill-ewwel.

#### **Jekk tinsa tiehu Posaconazole SP**

Jekk qbiżt doża, hudha malli tiftakar u imbagħad kompli bhal qabel. Iżda jekk ikun kważi wasal il-hin tad-doża li jmissek, hudha meta suppost. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

#### **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bhal kull medicina ohra, Posaconazole SP jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Effetti sekondarji komuni (jsehhu mill-anqas f' 1 minn kull 100 pazjent) huma:

Ugħigh ta' ras, sturdament, tnefnim jew tingiz

Nghas

Tqallih (thossok jew tkun ma tiflahx), tiffel l-aptit, ugħigh fl-istonku, dijarea, taqlib ta' l-istonku,

rimettar, gass, halq xott

Testijiet tal-fwied anormali

Raxx

Debbulizza, gheja

Tnaqqis taċ-ċelluli bojod tad-demmm (li jista' jzid ir-riskju għall-infezzjonijiet)

Deni

Livelli anormali ta' mlielah fid-demmm.

Effetti sekondarji mhux komuni (jsehhu mill-anqas f' 1 minn kull 1,000 pazjent) huma:

Anemija, numru baxx ta' ċelluli li jissejhu plejlets li jgħinu d-demmm biex jagħqad, numri baxxi ta' ċerti tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm, tkabbir tal-glandoli tal-limf

Reazzjoni allergika

Livelli għoljin ta' glucose

Disturbi ta' kif thoss jew tiċċaqlaq, tregħid, aċċesjonijiet

Problemi tar-ritmu tal-qalb inkluż taħbit mgħaġġel hafna (palpitazzjonijiet), sejbiet anormali tat-

testijiet tal-qalb (bħall-ECGs li juru r-ritmu tal-qalb)

Pressjoni għolja jew baxxa

Infjammazzjoni tal-pankrejas

Infjammazzjoni tal-fwied, fil-fwied, suffejra (kukur isfar tal-gilda jew ta' l-għajnejn)

Problemi fil-funzjoni tal-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi

Disturbi menstrwali

Vista mċajpra

Jaqa x-xagħar, hakk

Ulċeri fil-halq  
Tirtod, thossok ma tiflahx b' mod ġenerali jew dgħajef  
Ugħigh mifruż mal-ġisem, inkluż fil-muskoli u l-ġogi, ugħigh fid-dahar  
Ritenzjoni ta' fluwidi, tibdil fil-livelli ta' mediċini.

Effetti sekondarji rari (jsehħu mill anqas f' 1 minn kull 10,000 pazjent) huma:

Pulmonite jew hsara oħra fil-pulmun  
Numri baxxi taċ-ċelluli kollha tad-demem, disturbi fit-tgħaqid tad-demem, fsada  
Reazzjonijiet allergiċi severi, inkluż raxx bil-bżieċaq mal-ġisem kollu u titqaxxar il-ġilda  
Il-glandola adrenalni ma taħdimx tajjeb  
Il-moħħ jibda jiffunzjona differenti, hass hażin  
Tibdil f' daqqa ta' l-imġieba, tbatni biex taħseb jew biex titkellem  
Ugħigh, debbulizza, tneħħim, jew tingiz fid-driegħ jew fir-riglejn  
Dipressjoni  
Tara doppju, titef id-dawl f' roqgħa tal-kamp viżiv jew tara roqgħa skura  
Problemi tas-smigh  
Insuffiċjenza tal-qalb jew attakk tal-qalb, disturbi fir-ritmu tal-qalb  
Puplesija, demem magħqud fil-moħħ, riglejn jew pulmun  
Fsada fil-musrana  
Infjammazzjoni jew insuffiċjenza tal-fwied, li f' każijiet rari wasslet għall-mewt  
Tkabbir kemm tal-fwied kif ukoll tal-milsa, tenerezza tal-fwied  
Raxx bi bżieċaq, dbabar kbar vjola fuq il-ġilda li jiġu kkawżati minn fsada taħt il-ġilda  
Infjammazzjoni tal-kliewi  
Ugħigh fis-sider  
Nefħa tal-wiċċ jew ta' l-ilsien.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnotta xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f' dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 5. KIF TAĤZEN POSACONAZOLE SP

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidherx mit-tfal.

Tgħamlux fil-friza.

Tużax Posaconazole SP wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Jekk jibqalek xi suspensjoni fil-flixkun wara aktar minn erba' ġimgħat minn meta tkun ftahtu l-ewwel darba, m'għandekx tuża din il-mediċina. Jekk jogħġbok hu lura l-flixkun b' dak li jkun baqa' mis-suspensjoni lill-ispizjar tiegħek.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

## 6. AKTAR TAGHRIF

### X'fih Posaconazole SP

- Is-sustanza attiva fis-suspensjoni orali ta' Posaconazole SP hija posaconazole. Kull millilitru ta' suspensjoni orali fih 40 milligramma ta' posaconazole.
- Is-sustanzi l-oħra huma polysorbate 80, simeticone, sodium benzoate (E211), sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, glycerol, xanthan gum, glucose likwidu, titanium dioxide (E171), togħma artifiċjali taċ-ċirasa li fiha benzyl alcohol u propylene glycol, u ilma purifikat.

*Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat*

## **Id-Dehra ta' Posaconazole SP u l-kontenuti tal-pakkett**

Posaconazole SP huwa suspensjoni bajda, b'toghma taċ-ċirasa, 105 ml ta' suspensjoni orali impakkettati fi fliexken tal-ħgieg kannella jaghtu fl-oranġjo.  
Hemm ukoll kuċċarina għal kejl ma' kull fliexkun biex tkejjel dozi ta' 2.5 u 5 ml ta' suspensjoni orali.

## **Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

### Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

SP Europe  
Rue de Stalle, 73  
B-1180 Bruxelles  
Il-Belġju

### Manifattur

SP S.A.  
2, rue Louis Pasteur  
F-14200 Hérouville St Clair  
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

### **België/Belgique/Belgien**

Rue de Stalle/Stallestraat 73  
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

Rue de Stalle 73  
B-1180 Bruxelles/Brüssel  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

### **България**

Ийт Парк Трейд Център  
Бул. „Н.Й.Вапцаров” 53А, ет. 2  
BG-София 1407  
Тел.: +359 2 806 3030

### **Magyarország**

Alkotás u. 53.  
H-1123 Budapest  
Tel.: +36 1 457-8500

### **Česká republika**

Na Příkopě 25  
CZ-110 00 Praha 1  
Tel: +420 221771250

### **Malta**

168 Christopher Street  
MT-VLT02 Valletta  
Tel: + 356-21 23 21 75

### **Danmark**

Lautrupbjerg 2  
DK-2750 Ballerup  
Tlf: + 45-44 39 50 00

### **Nederland**

Maarssenbroeksedijk 4  
NL-3542 DN Utrecht  
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

### **Deutschland**

Thomas-Dehler-Straße 27  
D-81737 München  
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

### **Norge**

Pb. 398  
N-1326 Lysaker  
Tlf: + 47 67 16 64 50

### **Eesti**

Järvevana tee 9  
EE-11314 Tallinn  
Tel: + 372 654 96 86

### **Österreich**

Am Euro Platz 2  
A-1120 Wien  
Tel: + 43-(0) 1 813 12 31



**Ελλάδα**

Αγίου Δημητρίου 63  
GR-174 55 Αλμπος  
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

**España**

Km. 36, Ctra. Nacional I  
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid  
Tel: + 34-91 848 85 00

**France**

92 rue Baudin  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

**Ireland**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW  
Tel: +44-(0)1 707 363 636

**Ísland**

Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: + 354 535 70 00

**Italia**

Via fratelli Cervi snc,  
Centro Direzionale Milano Due  
Palazzo Borromini  
I-20090 Segrate (Milano)  
Tel: + 39-02 21018.1

**Κύπρος**

Οδός Αγίου Νικολάου, 8  
CY-1055 Λευκωσία  
Τηλ: +357-22 757188

**Latvija**

Bauskas 58a -401  
Rīga, LV-1004  
Tel: + 371-7 21 38 25

**Lietuva**

Kęstučio g. 65/40  
LT-08124 Vilnius  
Tel. + 370 52 101868

**Polska**

Ul. Taśmowa 7  
PL-02-677 Warszawa  
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

**Portugal**

Rua Agualva dos Açores 16  
P-2735-557 Agualva-Cacém  
Tel: +351-21 433 93 00

**România**

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,  
Băneasa Center, et. 8, sector 1  
RO-013682 București  
Tel. + 40 21 233 35 30

**Slovenija**

Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 01 3001070

**Slovenská republika**

Strakova 5  
SK-811 01 Bratislava  
Tel. + 421 (2) 5920 2712

**Suomi/Finland**

PL 86/PB 86  
FIN-02151 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

**Sverige**

Box 6185  
S-102 33 Stockholm  
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

**United Kingdom**

Shire Park  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 1TW - UK  
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

**Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.