

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Posaconazole Accord 100 mg pilloli gastro-reżistenti

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola gastro-reżistenti fiha 100 mg ta' posaconazole.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola gastro-reżistenti

Pillola forma ta' kapsula, miksija bl-isfar, b'tul ta' madwar 17.5 mm u wisa' ta' 6.7 mm, imnaqqxa "100P" fuq naħa wahda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Posaconazole Accord huwa indikat għall-użu fil-kura tal-infezzjonijiet fungali li ġejjin fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Aspergillozi invażiva

Posaconazole Accord pilloli gastro-reżistenti huma indikati għall-użu fit-trattament tal-infezzjonijiet fungali li ġejjin f'pazjenti pedjatriċi li għandhom sentejn jew aktar li jiżnu aktar minn 40 kg u fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Aspergillozi invażiva f'pazjenti b'marda li hija refrattarja għal amphotericin B jew itraconazole jew f'pazjenti li huma intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali;
- Fusarjozi f'pazjenti b'mard li jkun refrattorju għal amphotericin B jew f'pazjenti intolleranti għal amphotericin B;
- Kromblastomikozi u miċetoma f'pazjenti b'mard li jkun refrattorju għal itraconazole jew f'pazjenti intolleranti għal itraconazole;
- Kokkidajodomozi f'pazjenti b'mard li jkun refrattorju għal amphotericin B, itraconazole jew fluconazole jew f'pazjenti intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali.

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

Posaconazole Accord huwa indikat ukoll għall-profilassi ta' infezzjonijiet fungali invażivi fil-pazjenti pedjatriċi li għandhom sentejn jew aktar u li jiżnu aktar minn 40 kg u fl-adulti li ġejjin (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu kimoterapja ta' remissjoni-induzzjoni għal lewkimja majeloġenuża akuta (AML) jew għal sindromi majelodisplastiki (MDS) li jkunu mistennija li jikkawżaw newtopenija fit-tul u li jkunu f'riskju għoli li jiżviluppaw infezzjonijiet fungali invażivi;
- Persuni li jkunu rċeview trapjant ta' ċelloli staminali ħematopojetiki (HSCT) li jkunu qed jingħataw dozi għoljin ta' terapja immunosoppressiva għall-mard tal-impjant kontra l-host u li jkunu f'riskju għoli li jiżviluppaw infezzjonijiet fungali invażivi.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Posaconazole AHCL suspensjoni orali għall-użu fil-kandidiżi orofaringali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tabib li jkollu esperjenza fl-immaniggar ta' infezzjonijiet fungali jew fil-kura ta' appoġġ fil-pazjenti f'riskju għoli li għalihom posaconazole huwa indikat bħala profilassi.

In-non-interkambjalità bejn Posaconazole Accord Pilloli u posaconazole suspensjoni orali

Il-pilloli ma għandhomx jiġu inter-skambjati mas-suspensjoni orali minhabba d-differenzi bejn dawn iż-żewġ formulazzjonijiet fil-frekwenza ta' dożaġġ, għoti mal-ikel u l-koncentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma milhuqa. Għaldaqstant, segwi r-rakkomandazzjonijiet tad-doża speċifiċi għal kull formulazzjoni.

Požoloġija

Posaconazole huwa disponibbli wkoll bħala 40 mg/mL suspensjoni orali u 300 mg ta' koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni. Il-pilloli Posaconazole ġeneralment jipprovdu esponiment oġġla tal-mediċina fil-plażma minn posaconazole suspensjoni orali kemm jekk f'kundizzjonijiet ta' sawm kif ukoll jekk le. Għaldaqstant, il-pilloli huma l-formulazzjoni preferuta sabiex jiġu ottimizzati l-koncentrazzjonijiet fil-plażma.

Id-doża rakkomandata fil-pazjenti pedjatriċi li għandhom sentejn jew aktar u li jiżnu aktar minn 40 kg u fl-adulti hija murija f'Tabella 1.

Tabella 1. Doża rakkomandata fil-pazjenti pedjatriċi li għandhom sentejn jew aktar li jiżnu aktar minn 40 kg u fl-adulti skont l-indikazzjoni.

| Indikazzjoni | Doża u tul tat-terapija (Ara sezzjoni 5.2) |
|--|---|
| Trattament ta' aspergillozi invażiva (għall-adulti biss) | Doża ta' tagħbija ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg jew 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni) darbtejn fil-ġurnata fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg jew 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni) darba kuljum fil-jiem ta' wara. Kull doża ta' pillola tista' tittiehed mingħajr konsiderazzjoni għat-tehid tal-ikel. It-tul tat-terapija totali rakkomandata hija ta' 6-12-il ġimgha. Il-qlib bejn għoti ġol-vini u orali huwa xieraq meta jkun indikat klinikament. |
| Infezzjonijiet fungali invażivi li jkunu refrattorji (IFI)/pazjenti b'IFI li jkunu intolleranti għat-terapija tal-ewwel għażla | Doża ta' tagħbija ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg) darbtejn fil-ġurnata fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg) darba kuljum fil-jiem ta' wara. Kull doża tista' tittiehed mingħajr konsiderazzjoni għat-tehid tal-ikel. It-tul tat-terapija għandu jkun ibbażat fuq is-severità tal-marda sottostanti, l-irkupru mill-immunosoppressjoni, u r-rispons kliniku. |
| Profilassi ta' infezzjonijiet fungali invażivi | Doża ta' tagħbija ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg) darbtejn fil-ġurnata fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg) darba kuljum fil-jiem ta' wara. Kull doża tista' tittiehed mingħajr konsiderazzjoni għat-tehid tal-ikel. It-tul tat-terapija huwa bbażat fuq l-irkupru min-newtopenija jew l-immunosoppressjoni. Għall-pazjenti b'lewkimja majeloġenuża akuta jew sindromi majelodisplastiki, il-profilassi b'Posaconazole Accord għandha tibda diversi jiem qabel ma tkun mistennija li tfeġġ in-newtopenija u titkompla għal 7 ijiem wara li l-għadd tan-newtrofili jitla' għal aktar minn 500 ċellola kull mm ³ . |

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Mhux mistenni li jkun hemm effett minn indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole u ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Dejta limitata dwar l-effett ta' indeboliment tal-fwied (inkluża klassifikazzjoni Child-Pugh C ta' mard kroniku tal-fwied) fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole turi żieda fl-esponiment tal-plażma meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali, iżda ma tindikax li hemm bżonn aġġustament fid-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Hija rakkomandata kawtela minħabba l-potenzjal ta' esponiment akbar fil-plażma.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' posaconazole fit-tfal ta' taħt is-sentejn ma ġewx determinati s'issa. Ma hemm l-ebda *data* klinika disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

Posaconazole Accord jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma u m'għandhomx jiġu mfarrka, mimgħuda, jew imkissra.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

L-għoti fl-istess ħin ma' alkaloidi tal-ergotina (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess ħin mas-sottostrati ta' CYP3A4 terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, halofantrine jew quinidine billi dan jista' jwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali, li twassal għal titwil tal-QTc u incidenzi rari ta' torsades de pointes (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-għoti fl-istess ħin mal-inibituri ta' HMG-CoA reductase, simvastatin, lovastatin u atorvastatin (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess ħin waqt il-fażi tal-bidu u tat-titrazzjoni tad-doża ta' venetoclax f'pazjenti b'Lewkimiya Limfoblastika Kronika (CLL) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

M'hemmx informazzjoni dwar sensittività trasversali bejn posaconazole u sustanzi antifungali azole oħra. Għandha ssir attenzjoni meta jiġi ordnat posaconazole lil pazjenti li jkollhom sensittività eċċessiva għal azoles oħra.

Tossiċità epatika

Kienu rrapportati reazzjonijiet epatiċi (eż. żidiet ħfief sa moderati fl-ALT, AST, alkaline phosphatase, bilirubin totali u/jew epatite klinika) waqt il-kura b'posaconazole. It-testijiet għoljin tal-funzjoni tal-fwied kienu ġeneralment reversibbli wara li titwaqqaf it-terapija u f'xi każijiet dawn it-testijiet reġgħu lura għan-normal mingħajr ma twaqqfet it-terapija. Rarament, kienu rrapportati reazzjonijiet epatiċi aktar severi li wasslu għall-mewt.

Posaconazole għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom indeboliment tal-fwied minħabba l-esperjenza klinika limitata u l-possibbiltà li l-livelli ta' posaconazole fil-plażma jkunu oghla f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Monitoraġġ tal-funzjoni epatika

Il-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu evalwati fil-bidu u waqt it-terapija b'posaconazole. Il-pazjenti li jiżviluppaw anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija b'posaconazole għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari għall-iżvilupp ta' ħsara epatika aktar severa. Il-ġestjoni tal-pazjenti għandha tinkludi evalwazzjoni fil-laboratorju tal-funzjoni epatika (b'mod partikolari testijiet tal-funzjoni tal-fwied u l-bilirubin). Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' posaconazole jekk is-sinjali u s-sintomi kliniċi jkunu konsistenti mal-iżvilupp ta' mard tal-fwied.

Titwil tal-QTc

Xi azoles ġew assoċjati ma' titwil tal-intervall QTc. Posaconazole m'għandux jingħata ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati għas-CYP3A4 u magħrufin li jtawlu l-intervall QTc (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). Posaconazole għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti li jkollhom kundizzjonijiet pro-arritmici bħal:

- Meta l-QTc jiġi prolongat minhabba raġunijiet kongeniti jew b'mod akkwizit
- Kardjomijopatiya, speċjalment fil-preżenza ta' insuffiċjenza tal-qalb
- Bradikardija tas-sinus
- Preżenza ta' aritmiji bis-sintomi
- L-użu fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li huma magħrufin li jtawlu l-intervall QTc (għajr dawk imsemmija f'sezzjoni 4.3).

Disturbi fl-elettroliti, speċjalment dawk li jinvolvu l-livelli tal-potassju, manjeżju jew kalċju, għandhom jiġu mmonitorjati u korretti kif meħtieġ qabel u waqt it-terapija b'posaconazole.

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

Posaconazole huwa inibitur ta' CYP3A4 u għandu jintuża biss f'ċirkustanzi speċifiċi waqt kura bi prodotti mediċinali oħra li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Midazolam u benzodiazepines oħra

Minhabba r-riskju ta' sedazzjoni fit-tul u l-possibbiltà ta' depressjoni respiratorja, l-għoti ta' posaconazole flimkien ma' xi benzodiazepines metabolizzati minn CYP3A4 (eż. midazolam, triazolam, alprazolam) għandu jiġi kkunsidrat biss jekk ikun meħtieġ b'mod ċar. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' benzodiazepines metabolizzati minn CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Tossiċità b'vincristine

L-għoti fl-istess ħin ta' antifungali azole, inkluż posaconazole b'vincristine ġie assoċjat ma' newrotossiċità u reazzjonijiet avversi serji oħra, inkluż attakki ta' puplesija, newropatiya periferali, sindrome ta' sekrezzjoni tal-ormon antidijuretika mhux xierqa, u ileus paralitiku. Halli l-antifungali azole, inkluż posaconazole, għal pazjenti li jirċievu alkaloidi vinka, inkluż vincristine, li m'għandhom l-ebda għażla ta' kura antifungali alternattiva (ara sezzjoni 4.5).

Tossiċità b'ventoclax

L-għoti fl-istess ħin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A, inkluż posaconazole, mas-sottostrat ta' CYP3A4 venteoclax, jaf iżid it-tossiċità b'ventoclax, inkluż ir-riskju ta' sindromu tal-lisi tat-tumur (TLS) u newtopenija (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). Irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għal gwida dettaljata,

Antibatterici ta' Rifamycin (rifampicin, rifabutin), ċerti mediċini kontra l-konvulzjonijiet (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone), u efavirenz.

Il-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole jistgħu jitbaxxew b'mod sinifikanti; għalhekk l-użu fl-istess ħin ma' posaconazole għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jegħlibx ir-riskju (ara sezzjoni 4.5).

Espożizzjoni tal-plasma

Il-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plasma wara l-ġħoti ta' pilloli ta' posaconazole huma ġeneralment oġħla minn dawċ miċsubin b' suspensjoni orali ta' posaconazole. Il-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plasma wara l-ġħoti tal-pilloli ta' posaconazole jistġħu jżidiedu maż-żmien f'xi pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Disfunzjoni gastro-intestinali

Hemm dejta farmakokinetika limitata f' pazjenti li jkollhom disfunzjoni gastro-intestinali severa (bħal dijarea severa). Il-pazjenti li jkollhom dijarea jew rimettar severi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet fungali *breakthrough*.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

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

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq posaconazole

Posaconazole jiġi metabolizzat permezz ta' glukoronidazzjoni tal-UDP (enzimi ta' fażi 2) u huwa sottostrat għall-effluss tal-glikoproteina-p (P-gp) *in vitro*. Għalhekk, l-inibituri (eż. verapamil, ciclosporin, quinidine, clarithromycin, erythromycin, eċċ.) jew l-indutturi (eż. rifampicin, rifabutin, ċerti antikonsulvanti, eċċ.) ta' dawn il-moġħdijiet ta' tneħħija jistġħu jżidu jew inaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plażma, rispettivament.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg darba kuljum) naqqas is-C_{max} (konċentrazzjoni massima fil-plażma) u l-AUC (erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin) ta' posaconazole għal 57 % u 51 %, rispettivament. L-użu fl-istess ħin ta' posaconazole u rifabutin u indutturi simili (eż. rifampicin) għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju. Ara wkoll aktar 'l isfel dwar l-effett ta' posaconazole fuq il-livelli fil-plażma ta' rifabutin.

Efavirenz

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

Fosamprenavir

It-taħlit ta' fosamprenavir ma' posaconazole jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plażma. Jekk ikun meħtieġ li jingħataw flimkien, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet fungali. L-ġħoti ta' dozi ripetuti ta' fosamprenavir (700 mg darbtejn kuljum x 10 ijiem) naqqas is-C_{max} u l-AUC tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg darba kuljum fl-1^{we}l jum, 200 mg darbtejn kuljum fit-2nd jum, imbagħad 400 mg darbtejn kuljum x 8 jiem) b'21 % u 23 %, rispettivament. Mhux magħruf l-effett ta' posaconazole fuq il-livelli ta' fosamprenavir meta fosamprenavir jingħata ma' ritonavir.

Phenytoin

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

Antagonisti tar-riċetturi H₂ u inibituri tal-pompa tal-proton

Ma kinux osservati effetti klinikament rilevanti meta l-pilloli ta' posaconazole ntużaw fl-istess ħin ma' antaċidi, antagonisti tar-riċetturi H₂ u inibituri tal-pompa tal-proton. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-pilloli ta' posaconazole meta l-pilloli ta' posaconazole jintużaw fl-istess ħin ma' antaċidi, antagonisti tar-riċetturi H₂ u inibituri tal-pompa tal-proton.

Effetti ta' posaconazole fuq prodotti mediċinali oħra

Posaconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4. L-ġhoti fl-istess ħin ta' posaconazole ma' sottostrati ta' CYP3A4 jista' jwassal għal żidiet kbar fl-esponiment għas-sottostrati ta' CYP3A4 kif muri mill-effetti fuq tacrolimus, sirolimus, atazanavir u midazolam aktar 'l isfel. Hija rakkomandata kawtela waqt l-ġhoti fl-istess ħin ta' posaconazole ma' sottostrati ta' CYP3A4 mogħtija fil-vini u d-doża tas-sottostrat ta' CYP3A4 jista' jkollha bżonn tiġi mnaqqa. Jekk posaconazole jintuża fl-istess ħin ma' sottostrati ta' CYP3A4 li jingħataw b' mod orali, u li żieda fil-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma tista' tkun assoċjata ma' reazzjonijiet avversi inaċċettabbli, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tas-sottostrat ta' CYP3A4 u/jew ir-reazzjonijiet avversi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u d-doża tiġi aġġustata kif meħtieġ. Hafna mill-istudji ta' interazzjoni twettqu f'voluntiera b'saħħithom li fihom iseħħ esponiment akbar għal posaconazole meta mqabbel ma' pazjenti li jingħataw l-istess doża. L-effett ta' posaconazole fuq is-sottostrati ta' CYP3A4 fil-pazjenti jista' jkun kemxejn aktar baxx minn dak osservat f'voluntiera b'saħħithom, u huwa mistenni li jvarja bejn il-pazjenti minħabba l-esponiment varjabbli għal posaconazole fil-pazjenti. L-effett tal-ġhoti fl-istess ħin ma' posaconazole, fuq il-livelli tas-sottostrati ta' CYP3A4 fil-plażma, jista' jvarja wkoll fi ħdan l-istess pazjent.

Terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, halofantrine u quinidine (sottostrati ta' CYP3A4)
L-ġhoti fl-istess ħin ta' posaconazole u terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, halofantrine jew quinidine huwa kontraindikata. L-ġhoti fl-istess ħin jista' jwassal għal żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali, li jwasslu għal titwil tal-QTc u incidenzi rari ta' torsades de pointes (ara sezzjoni 4.3).

Alkaloidi ergot

Posaconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-alkaloidi ergot (ergotamine u dihydroergotamine), li jista' jwassal għal ergotiżmu. L-ġhoti fl-istess ħin ta' posaconazole u alkaloidi ergot huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Inibituri ta' HMG-CoA reductase metabolizzati permezz ta' CYP3A4 (eż. simvastatin, lovastatin, u atorvastatin)

Posaconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-inibituri ta' HMG-CoA reductase li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A4. Il-kura b'dawn l-inibituri ta' HMG-CoA reductase għandha titwaqqaf waqt il-kura b'posaconazole billi żidiet fil-livelli kienu assoċjati ma' rabdomijolizi (ara sezzjoni 4.3).

Alkaloidi vinka

Hafna mill-alkaloidi vinka (eż., vincristine u vinblastine) huma sottostrati ta' CYP3A4. L-ġhoti fl-istess ħin ta' antifungali azole, inkluż posaconazole b'vincristine ġie assoċjat ma' reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.4). Posaconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-alkaloidi vinka li jista' jwassal għal newrotossicità u reazzjonijiet avversi serji oħra. Għalhekk, halli l-antifungali azole, inkluż posaconazole, għal pazjenti li jirċievu alkaloidi vinka, inkluż vincristine li m'għandhom l-ebda għażla ta' kura antifungali alternattiva.

Rifabutin

Posaconazole zied is-C_{max} u l-AUC ta' rifabutin b'31 % u 72 %, rispettivament. L-użu fl-istess ħin ta' posaconazole u rifabutin għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju (ara wkoll aktar 'il fuq għall-effett ta' rifabutin fuq il-livelli ta' posaconazole fil-plażma). Jekk dawn il-prodotti mediċinali jingħataw fl-istess ħin, huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-għadd sħiħ tad-demem u tar-reazzjonijiet avversi relatati ma' żidiet fil-livelli ta' rifabutin (eż. uveite).

Sirolimus

L-ġhoti ta' doži ripetuti ta' suspensjoni orali ta' posaconazole (400 mg darbtejn kuljum għal 16-il jum) żied is-C_{max} u l-AUC ta' sirolimus (doża waħda ta' 2 mg) b' medja ta' 6.7 darbiet u 8.9 darbiet (medda ta' 3.1 sa 17.5-il darba), rispettivament, f'individwi b'saħħithom. L-effett ta' posaconazole fuq sirolimus fil-pazjenti mhuwiex magħruf, iżda huwa mistenni li jvarja minħabba l-esponiment varjabbli għal posaconazole fil-pazjenti. L-ġhoti fl-istess ħin ta' posaconazole ma' sirolimus mhuwiex rakkomandat u għandu jiġi evitat kull meta jkun possibbli. Jekk ikun meqjus li l-ġhoti fl-istess ħin ma

jistax jiġi evitat, f'dak il-każ huwa rakkomandat li d-doża ta' sirolimus titnaqqas hafna meta tkun ser tinbeda t- terapija b' posaconazole u li jkun hemm monitoraġġ frekwenti hafna tal-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' sirolimus fid-demm shiħ. Il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus għandhom jitkejlu fil-bidu, waqt l-għoti fl-istess ħin, u meta titwaqqaf il-kura b' posaconazole, u d-doži ta' sirolimus għandhom jiġu aġġustati kif meħtieġ. Għandu jiġi nnotat li r-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' sirolimus u l-AUC tinbidel waqt l-għoti fl-istess ħin ma' posaconazole. Minhabba f'hekk, il-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' sirolimus li jaqgħu fil-medda terapewtika normali jistgħu jwasslu għal livelli aktar baxxi minn dawk terapewtiċi. Għalhekk, għandhom jiġu mmirati l-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi li jaqgħu fil-parti ta' fuq tal-medda terapewtika tas-soltu u għandha ssir attenzjoni bir-reqqa għas-sinjali u s-sintomi kliniċi, il-parametri tal-laboratorju u l-bijopsiji tat-tessuti.

Ciclosporin

F'pazjenti bi trapjant tal-qalb li jkunu qegħdin fuq doži stabbli ta' ciclosporin, 200 mg darba kuljum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole żiedu l-konċentrazzjonijiet ta' ciclosporin li kienu jeħtieġu tnaqqis fid-doża. Fl-istudji dwar l-effikaċja klinika kienu rrapportati każijiet ta' żidiet fil-livelli ta' ciclosporin li wasslu għal reazzjonijiet avversi serji, fosthom nefrotossicità u każ fatali wieħed ta' lewkoenċefalopatija. Meta tinbeda l-kura b' posaconazole f'pazjenti li diġà jkunu qegħdin jirċievu ciclosporin, id-doża ta' ciclosporin għandha titnaqqas (eż. għal madwar tliet kwarti tad-doża kurrenti). Sussegwentement, il-livelli ta' ciclosporin fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa meta jingħataw fl-istess ħin, u meta titwaqqaf il-kura b' posaconazole, u d-doża ta' ciclosporin għandha tiġi aġġustata kif ikun meħtieġ.

Tacrolimus

Posaconazole żied is- C_{max} u l-AUC ta' tacrolimus (doża waħda ta' 0.05 mg/kg tal-piż tal-ġisem) b' 121 % u 358 %, rispettivament. Fl-istudji dwar l-effikaċja klinika kienu rrapportati interazzjonijiet klinikament sinifikanti li jwasslu għal dħul l-isptar u/jew it-twaqqif ta' posaconazole. Meta tinbeda l-kura b' posaconazole f'pazjenti li diġà jkunu qegħdin jirċievu tacrolimus, id-doża ta' tacrolimus għandha titnaqqas (eż. għal madwar terz tad-doża kurrenti). Sussegwentement, il-livelli ta' tacrolimus fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa meta jingħataw fl-istess ħin, u meta jitwaqqaf posaconazole, u d-doża ta' tacrolimus għandha tiġi aġġustata kif ikun meħtieġ.

Inibituri tal-protease tal-HIV

Billi l-inibituri tal-protease tal-HIV huma sottostrati ta' CYP3A4, huwa mistenni li posaconazole jżid il-livelli ta' dawn is-sustanzi antiretrovirali fil-plażma. Wara l-għoti fl-istess ħin tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (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 żiedu b' medja ta' 2.6 darbiet u 3.7 darbiet (medda 1.2 sa 26 darba), rispettivament. Wara l-għoti fl-istess ħin tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (400 mg darbtejn kuljum) ma' atazanavir u ritonavir (300/100 mg darba kuljum) għal 7 ijiem f'individwi b'saħħithom, is- C_{max} u l-AUC ta' atazanavir żiedu b' medja ta' 1.5 darbiet u 2.5 darbiet (medda 0.9 sa 4.1 darbiet rispettivament. Iż-żieda ta' posaconazole mat-terapija b' atazanavir jew b' atazanavir u ritonavir kienet assoċjata ma' żidiet fil-livelli ta' bilirubin fil-plażma. Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għar-reazzjonijiet avversi u t-tossicità relatati mas-sustanzi antiretrovirali li huma sottostrati ta' CYP3A4 meta dawn jingħataw fl-istess ħin ma' posaconazole.

Midazolam u benzodiazepines oħra metabolizzati permezz ta' CYP3A4

Fi studju b'voluntiera b'saħħithom, is-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg darba kuljum għal 10 ijiem) żiedet l-esponiment (AUC) ta' midazolam mogħti fil-vini (0.05 mg/kg) bi 83 %. Fi studju ieħor b'voluntiera b'saħħithom, l-għoti ta' doži ripetuti tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem) żied is- C_{max} u l-AUC ta' midazolam mogħti fil-vini (doża waħda ta' 0.4 mg) b' medja ta' 1.3 u 4.6 darbiet (medda 1.7 sa 6.4 darbiet), rispettivament; 400 mg darbtejn kuljum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole għal 7 ijiem żiedu s- C_{max} u l-AUC ta' midazolam mogħti fil-vini b' 1.6 u 6.2 darbiet (medda 1.6 sa 7.6 darbiet), rispettivament. Iż-żewġ doži ta' posaconazole żiedu s- C_{max} u l-AUC ta' midazolam orali (doża orali waħda ta' 2 mg) bi 2.2 u 4.5 darbiet, rispettivament. Barra minn hekk, is-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg jew 400 mg) tawlet il-half-life terminali medja ta' midazolam minn madwar 3-4 sigħat għal 8-10 sigħat meta ngħataw fl-istess ħin.

Minhabba r-riskju ta' sedazzjoni mtawla, huwa rakkomandat li jiġu kkunsidrati aġġustamenti fid-doża

meta posaconazole jingħata fl-istess ħin ma' kwalunkwe benzodiazepine ieħor li jiġi metabolizzat permezz ta' CYP3A4 (eż. midazolam, triazolam, alprazolam) (ara sezzjoni 4.4).

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju metabolizzati permezz ta' CYP3A4 (eż. diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine)

Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għar-reazzjonijiet avversi u t-tossicità relatati mal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju waqt l-għoti fl-istess ħin ma' posaconazole. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju.

Digoxin

L-għoti ta' azoles oħra ġie assoċjat ma' żidiet fil-livelli ta' digoxin. Għalhekk, posaconazole jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' digoxin fil-plażma u l-livelli ta' digoxin iridu jiġu mmonitorjati meta tinbeda jew titwaqqaf il-kura b'posaconazole.

Sulfonylureas

Il-konċentrazzjonijiet tal-glucose naqsu f'xi voluntiera b'saħħithom meta glipizide nġata fl-istess ħin ma' posaconazole. Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose f'pazjenti dijabetiċi.

Aċidu all-trans retinojku (ATRA) jew tretinoin

Peress li ATRA hija metabolizzata mill-enzimi epatiċi CYP450, b'mod partikolari CYP3A4, l-għoti tat-tnejn flimkien b'posaconazole, li huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4, jista' jwassal għal esponiment akbar għal tretinoin li jirriżulta f'żieda fit-tossicità (speċjalment iperkalcemija). Il-livelli ta' calcium tas-serum għandhom jiġu mmonitorjati u, jekk meħtieġ, aġġustamenti xierqa fid-doża ta' tretinoin għandhom jiġu kkunsidrati matul il-kura b'posaconazole, u matul il-jiem ta' wara l-kura.

Venetoclax

Meta mqabbel ma' venteoclax 400 mg mogħti waħdu, l-għoti fl-istess ħin ta' 300 mg posaconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, flimkien ma' ventoclax 50 mg u 100 mg għal 7 ijiem fi 12-il pazjent, Venetoclax, żdied venetoclax C_{max} għal 1,6 darbiet u 1.9 darbiet, u AUC għal 1.9 darbiet u 2.4 darbiet, rispettivament. (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Irreferi għall-SmPC ta' venetoclax.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' posaconazole f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali għall-bniedem.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura. Posaconazole m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju għall-omm ma jegħlibx b'mod ċar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Posaconazole jitneħħa fil-ħalib ta' firien li jkunu qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3). It-tneħħija ta' posaconazole fil-ħalib tas-sider tal-bniedem ma ġietx investigata. It-treddigh għandu jitwaqqaf malli tinbeda l-kura b'posaconazole.

Fertilità

Posaconazole ma kellux effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel b'doži sa 180 mg/kg (3.4 darbiet il-pillola ta' 300 mg fuq il-baži tal-konċentrazzjonijiet fissi fil-plażma fil-pazjenti) jew tal-firien nisa b'doża sa

45 mg/kg (2.6 darbiet il-pillola ta' 300 mg fuq il-baži tal-konċentrazzjonijiet fissi fil-plażma fil-pazjenti). Ma hemm l-ebda esperjenza klinika li tivvaluta l-impatt ta' posaconazole fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Billi ġew irrappurtati ċerti reazzjonijiet avversi (eż. sturdament, nġhas, eċċ.) bl-użu ta' posaconazole, li jistgħu potenzjalment jaffettwaw is-sewqan/thaddim ta' magni, għandha tintuża l-kawtela.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

It-tagħrif dwar is-sigurtà ġej prinċipalment minn studji bis-suspensjoni orali.

Is-sigurtà ta' posaconazole suspensjoni orali ġiet ivvalutata f' > 2,400 pazjent u voluntiera b' saħħithom irreġistrati fi studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi relatati serji li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu jinkludu nawsja, rimettar, dijarea, deni u zieda fil-bilirubina.

Pilloli ta' posaconazole

Is-sigurtà ta' posaconazole pillola ġiet ivvalutata f' 104 voluntiera b' saħħithom u 230 pazjent irreġistrati fi studju kliniku ta' profilassi antifungali.

Is-sigurtà ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u posaconazole pillola ġiet ivvalutata f' 288 pazjent irreġistrati fi studju kliniku ta' aspergilloži li minnhom 161 pazjent irċiew il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u 127 pazjent irċiew il-formulazzjoni tal-pillola.

Il-formulazzjoni tal-pillola ġiet investigata f' pazjenti b' AML u MDS u dawk wara HSCT bi jew f' riskju ta' Mard tal-Impjant kontra l-Host (GVHD) biss. Id-durata massima tal-esponiment għall-formulazzjoni tal-pillola kienet iqsar minn dik bis-suspensjoni orali. L-esponiment tal-plażma li jirriżulta mill-formulazzjoni tal-pillola kien oġhla minn dak osservat bis-suspensjoni orali.

Is-sigurtà tal-pilloli ta' posaconazole kienet valutata f' 230 pazjent irreġistrati fl-istudju kliniku piviali. Il-pazjenti kienu rreġistrati fi studju mhux komparattiva tal-farmakokinetika u s-sigurtà tal-pilloli ta' posaconazole meta mogħtija bħala profilassi antifungali. Il-pazjenti kienu immunokompromessi b' kundizzjonijiet sottostanti li kienu jinkludu tumuri malinni ematoloġiċi, newropenija wara kimoterapija, GVHD, u wara HSCT. It-terapija b' posaconazole nġhatat għal perjodu medjan ta' 28 ġurnata. Għoxrin pazjent irċiew doża ta' 200 mg kuljum u 210 pazjenti rċiew doża ta' 300 mg kuljum (wara dożaġġ darbtejn kuljum f' Jum 1 f' kull grupp).

Is-sigurtà tal-pilloli ta' posaconazole u konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ġiet investigata wkoll fi studju kkontrollat tat-ttrattament ta' aspergilloži invażiva. Id-durata massima tat-ttrattament ta' aspergilloži invażiva kienet simili għal dik studjata bis-suspensjoni orali għal trattament ta' salvataġġ u kienet itwal minn dik bil-pilloli jew konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fil-profilassi.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fi hdan is-sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt l-intestaturi tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-gisem u l-frekwenza rrapportati fl-istudji kliniċi u/jew użu wara t-tqegħid fis-suq *

| | |
|--|--|
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika Komuni: Mhux komuni: Rari: | newtropenja tromboċitopenja, lewkopenja, anemija, eżinofilja, limfadenopatija, infart fil-milsa sindromu ħemolitiku uremiku, purpura trombotika tromboċitopenika, panċitopenja, koagulopatija, emorraġġija |
| Disturbi fis-sistema immuni Mhux komuni: Rari: | reazzjoni allergika reazzjoni ta' sensittività eċċessiva |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja Rari: | insuffiċjenza adrenali, tnaqqis tal-gonadotropin fid-demm. pseudoadosteroniżmu |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni Komuni: Mhux komuni: | skwilibriju fl-elettroliti, anoressija, nuqqas ta' aptit, ipokalemija, ipomanjesimja iperglicemija, ipoglicemija |
| Disturbi psikjatriċi Mhux komuni: Rari: | ħolm stramb, stat konfużjonali, disturb fl-irqad disturb psikotiku, dipressjoni |
| Disturbi fis-sistema nervuża Komuni: Mhux komuni: Rari: | parasteżija, sturdament, nġhas, uġiġħ ta' ras, disġewżja aċċessjonijiet, newropatija, ipoesteżija, treġhid, afasja, insomnija inċident ċerebrovaskulari, enċefalopatija, newropatija periferali, sinkope |
| Disturbi fl-ghajnejn Mhux komuni: Rari: | vista mċajpra, fotofobija, tnaqqis fl-akutezza tal-vista diplopja, skotoma |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Rari: | tnaqqis tas-smiġħ |
| Disturbi fil-qalb Mhux komuni: Rari: | sindrome ta' titwil tal-QT [§] , elettrokardjogramma anormali [§] , palpitazzjonijiet, bradikardija, sistoli supraventrikulari żejda, takikardija <i>torsade de pointes</i> , mewt f' daqqa, takikardija ventrikulari, arrest kardjo-respiratorju, insuffiċjenza kardijaka, infart <i>miokardiaku</i> |
| Disturbi vaskulari Komuni: Mhux komuni: Rari: | pressjoni għolja pressjoni baxxa, vaskulite emboliżmu pulmonari, trombożi fil-vini fondi |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Mhux komuni: Rari: | soġħla, epistassi, sulluzzu, kongestjoni nażali, uġiġħ plewritiku, takipnea ipertensjoni pulmonari, pulmonite fl-interstizzju, infezzjoni fil- pulmun |

| | |
|---|---|
| Disturbi gastro-intestinali Komuni Ħafna Komuni: Mhux komuni: Rari: | tqallih rimettar, uġiġh addominali, dijarea, dispepsja, ħalq xott, gass fl-istonku, stitikezza, skumdità anoretali pankreatite, nefħa addominali, enterite, skonfort epigastriku, tifwiq, mard ta' rifluss gastroesofaġeali, edima fil-ħalq emorraġija gastrointestinali, iljus |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Mhux komuni: Rari: | testijiet tal-funzjoni tal-fwied jiġu għoljin (ALT jiżdied, AST jiżdied, bilirubin jiżdied, alkaline phosphatase jiżdied, GGT jiżdied) ħsara epatoċellulari, epatite, suffejra, epatomegalija, kolestaži, tossiċità epatika, funzjoni epatika mhux normali insuffiċjenza epatika, epatite kolestatika, epatosplenomegalija, tenerezza tal-fwied, asteriksis |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni: Mhux komuni: Rari: | raxx, prurite ulċeri fil-ħalq, alopeċja, dermatite, eritema, petekje sindrome ta' Stevens Johnson, raxx vessikulari |
| Disturbi muskolu-skeletrici u tat-tessuti konnettivi Mhux komuni: | uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-għonq, uġiġh muskoluskeletriku, uġiġh fl-estrematajiet |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja Mhux komuni: Rari: | insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, krejatinina fid-demm jiżdied aċidożi tat-tubi renali ż-żgħar, nefrite fl-interstizzju |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni: Rari: | disturbi menstrwali uġiġh fis-sider |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni: Mhux komuni: Rari: | deni (ssir taħraq), astenja, għeja edima, uġiġh, degħxiet, thossok ma tiflaħx, skumdità fis-sider, intolleranza għall-medicini, thossok nervuż, infjammazzjoni mukosali edima tal-ilsien, edima tal-wiċċ |
| Investigazzjonijiet Mhux komuni: | tibdil fil-livelli ta' medicini tnaqqis fil-fosfru fid-demm, raġġi x tas-sider mhux normali |

* Abbaži tar-reazzjonijiet avversi osservati bis-suspensjoni orali, bil-pilloli gastroreżistenti u bil-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

§ Ara sezzjoni 4.4.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq tas-suspensjoni orali ta' posaconazole, ġie rrapportat korriment epatiku sever b'eżitu fatali (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott

medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx esperjenza b'doża eċċessiva tal-pilloli ta' posaconazole.

Waqt l-istudji kliniċi, il-pazjenti li rċevew doži sa 1,600 mg/jum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole ma kellhomx reazzjonijiet avversi differenti minn dawk irrapportati fil-pazjenti b'doži aktar baxxi. Kienet innotata doża eċċessiva aċċidentali f'pazjent wieħed li ħa 1.200 mg tas-suspensjoni orali ta' posaconazole darbtejn kuljum għal 3 ijiem. L-investigatur ma ra l-ebda reazzjonijiet avversi.

Posaconazole ma jitneħħiex b'dijalizi tad-demem. M'hemmx kura speċjali disponibbli f'każ ta' doża eċċessiva b'posaconazole. Tista' tiġi kkunsidrata kura ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikotiċi għall-użu sistemiku, Triazole u derivattivi tat-tetrazole, Kodiċi ATC: J02AC04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Posaconazole jinibixxi l-enzima lanosterol 14 α -demethylase (CYP51), li tikkatalizza pass essenzjali fil-bijosintesi ta' ergosterol.

Mikrobijoloġija

Posaconazole ntwerwa li huwa effettiv *in vitro* kontra l-mikroorganizmi 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 l-ispeċi ta' *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, u *Rhizopus*. It-tagħrif mikrobijoloġiku jissuġġerixxi li posaconazole huwa attiv kontra *Rhizomucor*, *Mucor*, u *Rhizopus*; madankollu, it-tagħrif kliniku għadu limitat wisq biex tiġi valutata l-effikaċja ta' posaconazole kontra dawn l-aġenti kawżattivi.

Hija disponibbli d-*data in vitro* li ġejja, iżda s-sinifikat kliniku tagħha mhux magħruf. Fi studju ta' sorveljanza ta' > 3,000 iżolat ta' moffa klinika mill-2010-2018, 90 % ta' fungi mhux *Aspergillus* urew il-konċentrazzjoni inibitorja minima (MIC) *in vitro* li ġejja: *Mucorales* spp (n=81) ta' 2 mg/L; *Scedosporium apiospermum/S. boydii* (n=65) ta' 2 mg/L; *Exophiala dermatitidis* (n=15) ta' 0.5 mg/L, u *Purpureocillium lilacinum* (n=21) ta' 1 mg/L.

Reżistenza

Kienu identifikati iżolati kliniċi b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal posaconazole. Il-mekkaniżmu prinċipali ta' reżistenza huwa l-akkwiżizzjoni ta' sostituzzjonijiet fil-proteina fil-mira, CYP51.

Valuri ta' limitu Epidemjoloġiku (ECOFF - *Epidemiological Cut-off*) għal *Aspergillus* spp.

Il-valuri ECOFF għal posaconazole, li jiddistingwu l-popolazzjoni li tinstab fin-natura mill-iżolati b'reżistenza akkwizita, kienu stabbiliti bil-metodoloġija EUCAST.

Valuri ECOFF tal-EUCAST:

- *Aspergillus flavus*: 0.5 mg/L
- *Aspergillus fumigatus*: 0.5 mg/L

- *Aspergillus nidulans*: 0.5 mg/L
- *Aspergillus niger*: 0.5 mg/L
- *Aspergillus terreus*: 0.25 mg/L

Attwalment m'hemmx dejta suffiċjenti biex jiġu stabbiliti breakpoints kliniċi għal *Aspergillus* spp. Il-valuri ECOFF mhumiex daqs il-breakpoints kliniċi.

Breakpoints

Breakpoints MIC tal-EUCAST għal posaconazole [suxxettibbli (S); reżistenti (R)]:

- *Candida albicans*: S ≤0.06 mg/L, R >0.06 mg/L
- *Candida tropicalis*: S ≤0.06 mg/L, R >0.06 mg/L
- *Candida parapsilosis*: S ≤0.06 mg/L, R >0.06 mg/L
- *Candida dubliniensis*: S ≤0.06 mg/L, R > 0.06 mg/L

Attwalment m'hemmx dejta suffiċjenti biex jiġu stabbiliti breakpoints kliniċi għal speċi oħra ta' *Candida*.

Kombinazzjoni ma' sustanzi antifungali oħra

L-użu ta' terapiji antifungali kombinati m'għandux inaqas l-effikaċja ta' posaconazole jew tat-terapiji l-oħra; madankollu, attwalment ma hemm l-ebda evidenza klinika li terapija kombinata se tipprovdi xi benefiċċju addizzjonali.

Esperjenza klinika

Sommarju tal-istudju dwar posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u pilloli f'aspergillozi invażiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' posaconazole għat-trattament ta' pazjenti b'aspergillozi invażiva kienu evalwati fi studju kkontrollat double-blind (studju 69) f'575 pazjent b'infezzjonijiet fungali invażivi li ngħatat prova għalihom, probabbli jew possibbli skont il-kriterji EORTC/MSG.

Il-pazjenti ġew ittrattati b'posaconazole (n=288) konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jew pillola mogħtija f'doża ta' 300 mg QD (BID f'Jum 1). Il-pazjenti tal-komparatur ġew ittrattati b'voriconazole (n=287) mogħti ġol-vini f'doża ta' 6 mg/kg BID Jum 1 segwita minn 4 mg/kg BID, jew mill-ħalq f'doża ta' 300 mg BID Jum 1 segwita minn 200 mg BID. It-tul medjan tat-trattament kien ta' 67 jum (posaconazole) u 64 jum (voriconazole).

Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT) (l-individwi kollha li rċievew tal-inqas doża waħda tal-medicina tal-istudju), 288 pazjent irċievew posaconazole u 287 pazjent irċievew voriconazole. Is-sett tal-analiżi sħiħ tal-popolazzjoni (FAS) huwa s-subsett tal-individwi kollha fil-popolazzjoni ITT li ġew ikklassifikati minn aġġudikazzjoni indipendenti bħala li kelhom aspergillozi invażiva li ngħatat prova għaliha jew probabbli: 163 individwu għal posaconazole u 171 individwu għal voriconazole. Il-mortalità mill-kawżi kollha u r-rispons kliniku globali f'dawn iż-żewġ popolazzjonijiet huma ppreżentati f'Tabella 3 u 4, rispettivament.

Tabella 3. Studju 1 tat-trattament ta' aspergillozi invażiva b'posaconazole: mortalità mill-kawżi kollha f'Jum 42 u Jum 84, fil-popolazzjonijiet ITT u FAS

| Popolazzjoni | Posaconazole | | Voriconazole | | Differenza* (95 % CI) |
|--------------------------|--------------|-----------|--------------|-----------|-----------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | |
| Mortalità f'ITT f'Jum 42 | 288 | 44 (15.3) | 287 | 59 (20.6) | -5.3 % (-11.6, 1.0) |
| Mortalità f'ITT f'Jum 84 | 288 | 81 (28.1) | 287 | 88 (30.7) | -2.5 % (-9.9, 4.9) |
| Mortalità f'FAS f'Jum 42 | 163 | 31 (19.0) | 171 | 32 (18.7) | 0.3% (-8.2, 8.8) |
| Mortalità f'FAS | 163 | 56 (34.4) | 171 | 53 (31.0) | 3.1% (-6.9, 13.1) |

| Popolazzjoni | Posaconazole | | Voriconazole | | Differenza* (95 % CI) |
|--|--------------|-------|--------------|-------|-----------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | |
| f'Jum 84 | | | | | |
| * Differenza fit-trattament aġġustata bbażata fuq il-metodu ta' Miettinen u Numminen stratifikata skont il-fattur ta' randomizzazzjoni (riskju għal mortalità/eżitu hażin), permezz tal-iskema ta' ppeżar ta' Cochran-Mantel-Haenszel. | | | | | |

Tabella 4. Studju 1 tat-trattament ta' aspergillożi invażiva b'posaconazole: rispons kliniku globali f'Ġimġha 6 u Ġimġha 12 fil-popolazzjoni FAS

| Popolazzjoni | Posaconazole | | Voriconazole | | Differenza* (95 % CI) |
|--|--------------|-------------|--------------|-------------|-----------------------|
| | N | Suċċess (%) | N | Suċċess (%) | |
| Rispons kliniku globali fl-FAS wara 6 ġimġhat | 163 | 73 (44.8) | 171 | 78 (45.6) | -0.6 % (-11.2, 10.1) |
| Rispons kliniku globali fl-FAS wara 12-il ġimġha | 163 | 69 (42.3) | 171 | 79 (46.2) | -3.4 % (-13.9, 7.1) |
| Differenza fit-trattament aġġustata skont il-metodu ta' Miettinen u Nurminen stratifikata skont il-fattur ta' randomizzazzjoni (riskju għal mortalità/eżitu hażin), permezz tal-iskema ta' ppeżar ta' Cochran-Mantel-Haenszel. | | | | | |

Sommarju tal-bridging study dwar il-pillola ta' posaconazole

L-Istudju 5615 kien studju multicentri mhux komparattiv li twestaq sabiex jiġu evalwati l-proprjetajiet farmakokinetiċi, is-sigurtà, u t-tollerabbiltà tal-pillola ta' posaconazole. L-Istudju 5615 twestaq f'popolazzjoni ta' pazjenti simili għal dik studjata qabel fil-programm kliniku piviali dwar is-suspensjoni orali ta' posaconazole. It-tagħrif farmakokinetiku u dwar is-sigurtà mill-Istudju 5615 ġie bridged mat-tagħrif eżistenti (inkluż it-tagħrif dwar l-effikaċja) bis-suspensjoni orali.

Il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet tinkludi: 1) pazjenti b'AML jew MDS li riċentement kienu rċevew kimoterapija u żviluppaw jew kienu mistennija li jiżviluppaw newtropenija sinifikanti, jew 2) pazjenti li kienu għamli HSCT u kienu qegħdin jirċievu terapija immunosoppressiva għall-prevenzjoni jew il-kura ta' GVHD. Kienu evalwati żewġ gruppi ta' dożaġġ differenti: 200 mg darbtejn kuljum f'Jum 1, segwiti b'200 mg darba kuljum fil-jiem ta' wara (Parti IA) u 300 mg darbtejn kuljum f'Jum 1, segwiti bi 300 mg darba kuljum fil-jiem ta' wara (Parti 1B u Parti 2).

Inġabru kampjuni farmakokinetiċi serjali f'Jum 1 u fl-istat fiss f'Jum 8 għall-pazjenti kollha ta' Parti 1 u subsett ta' pazjenti ta' Parti 2. Barra minn hekk, inġabru kampjuni farmakokinetiċi mhux numerużi f'diversi jiem matul l-istat fiss qabel id-doża li jmiss (C_{min}) għal popolazzjoni akbar ta' pazjenti. Fuq il-bażi tal-konċentrazzjonijiet C_{min} , setgħet tiġi kkalkulata konċentrazzjoni medja (C_{av}) imbassra għal 186 pazjent mogħtija 300 mg. L-analiżi farmakokinetika f'pazjenti ta' C_{av} sabet li 81 % tal-pazjenti kkurati bid-doża ta' 300 mg darba kuljum kisbu C_{av} imbassra fl-istat fiss bejn 500-2,500 ng/mL. Pazjent wieħed (< 1%) kellu C_{av} imbassra taħt 500 ng/mL u 19 % tal-pazjenti kellhom C_{av} imbassra 'l fuq minn 2,500 ng/mL. Il-pazjenti kisbu C_{av} medja mbassra fi stat fiss ta' 1,970 ng/mL.

F'Tabella 5 jidher tqabbil tal-esponiment (C_{av}) wara l-għoti tal-pillola ta' posaconazole u s-suspensjoni orali ta' posaconazole b'dożi terapewtiċi fil-pazjenti deskritti bhala analiżi tal-quartile. L-esponimenti wara l-għoti tal-pillola huma ġeneralment oġhla minn, iżda jirkbu fuq, l-esponimenti wara l-għoti tas-suspensjoni orali ta' posaconazole.

Tabella 5. Analizi tal-quartile tas- C_{av} tal-istudji piviali fuq pazjenti bil-pillola u s-suspensjoni orali ta' posaconazole

| | Pillola ta' posaconazole | Suspensjoni orali ta' posaconazole |
|--|--------------------------|------------------------------------|
| | | |

| | Profilassi fl-AML u l-HSCT Studju 5615 | Profilassi fil-GVHD Studju 316 | Profilassi fin-Newtropa Studju 1899 | Kura - Aspergillozi Invażiva Studju 0041 |
|--|--|---------------------------------------|--|---|
| | 300 mg darba kuljum (Jum 1 300 mg darbtejn kuljum)* | 200 mg tliet darbiet kuljum | 200 mg tliet darbiet kuljum | 200 mg erba' darbiet kuljum (dhul l-isptar) imbaggħad 400 mg darbtejn kuljum |
| Quartile | Medda tal-pCav (ng/mL) | Medda tas-Cav (ng/mL) | Medda tas-Cav (ng/mL) | Medda tas-Cav (ng/mL) |
| Q1 | 442 – 1,223 | 22 – 557 | 90 – 322 | 55 – 277 |
| Q2 | 1,240 – 1,710 | 557 – 915 | 322 – 490 | 290 – 544 |
| Q3 | 1,719 – 2,291 | 915 – 1,563 | 490 – 734 | 550 – 861 |
| Q4 | 2,304 – 9,523 | 1,563 – 3,650 | 734 – 2,200 | 877 – 2,010 |
| pCav: Cav imbassra Cav = il-konċentrazzjoni medja meta mkejla fl-istat fiss *20 pazjent irċevew 200 mg darba kuljum (Jum 1 200 mg darbtejn kuljum) | | | | |

Sommarju tal-istudji bis-suspensjoni orali ta' posaconazole

Aspergillozi invażiva

800 mg/jum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole f' dozi maqsuma ġew evalwati għall-kura ta' aspergillozi invażiva f' pazjenti b' mard li kien refrattorju għal amphotericin B (inklużi formulazzjonijiet liposomali) jew itraconazole jew f' pazjenti li kienu intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali fi studju mhux komparattiva b' terapija ta' salvataġġ (Studju 0041). Ir-riżultati kliniċi kienu mqabbla ma' daww f' grupp ta' kontroll estern li nkiseb minn reviżjoni retrospettiva tad-dokumenti mediċi. Il-grupp ta' kontroll estern kien jinkludi 86 pazjent ikkurati bit-terapija disponibbli (bħal hawn fuq) fil-parti l-kbira fl-istess hin u fl-istess postijiet bħall-pazjenti kkurati b' posaconazole. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' aspergillozi kienu meqjusa li huma refrattorji għat-terapija preċedenti kemm fil-grupp li ha posaconazole (88 %) kif ukoll fil-grupp ta' kontroll estern (79 %).

Kif jidher f' Tabella 6, rispons b' suċċess (fejqa n shih jew parzjali) fi tmiem il-kura deher fi 42 % tal-pazjenti kkurati b' posaconazole meta mqabbel ma' 26 % tal-grupp estern. Madankollu, dan ma kienx studju prospettiv, aleatorju u kkontrollat u għalhekk il-paraguni kollha mal-grupp estern għandhom jitqiesu b' attenzjoni.

Tabella 6. Effikaċja globali tas-suspensjoni orali ta' posaconazole fi tmiem il-kura għall-aspergillozi invażiva meta mqabbla ma' grupp ta' kontroll estern

| | Suspensjoni orali ta' posaconazole | Grupp ta' kontroll estern |
|--|------------------------------------|---------------------------|
| Rispons Globali | 45/107 (42 %) | 22/86 (26 %) |
| Suċċess skont l-Ispeċi Kollha kkonfermati b' mod mikoloġiku <i>Aspergillus</i> spp. ² | | |
| <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 %) |

² Tinkludi speċi oħrajn anqas komuni jew speċi mhux magħrufa

Fusarium spp.

11 minn 24 pazjent li kellhom fusarjozi ppruvata jew probabbli ġew ikkurati b' suċċess bi 800 mg/jum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole f' dozi maqsuma għal perjodu medjan ta' 124 jum u sa 212-il jum. Fost tmintax-il pazjent li kienu intolleranti jew kellhom infezzjonijiet refrattorji għal

amphotericin B jew itraconazole, seba' pazjenti kienu kklassifikati bħala li wrew rispons.

Kromoblastomikoži/Miċetoma

9 minn 11-il pazjent kienu kkurati b'suċċess bi 800 mg/jum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole f'doži maqsumin għal perjodu medjan ta' 268 jum u sa 377 jum. Ħamsa minn dawn il-pazjenti kellhom kromoblastomikoži minhabba *Fonsecaea pedrosoi* u 4 kellhom miċetoma, l-aktar minhabba speċi ta' *Madurella*.

Kokkidajodmikoži

11 minn 16-il pazjent kienu kkurati b'suċċess (fi tmiem il-kura kellhom fejqan sħiħ jew parzjali mis-sinjali u s-sintomi li kien hemm fil-linja bażi) bi 800 mg/jum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole f'doži maqsumin għal perjodu medjan ta' 296 jum u sa 460 jum.

Profilassi ta' Infezzjonijiet Fungali Invażivi (IFIs) (Studji 316 u 1899)

Saru żewġ studji aleatorji, ikkontrollati ta' profilassi fost pazjenti li kellhom riskju għoli li jiżviluppaw infezzjonijiet fungali invażivi.

Studju 316 kien studju double-blind, aleatorja tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg tliet darbiet kuljum) kontra l-kapsuli ta' fluconazole (400 mg darba kuljum) f'riċevituri ta' trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetici alloġenici li kellhom mard tal-impjant kontra l-host (GVHD). L-endpoint primarju tal-effikaċja kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli 16-il ġimgha wara l-għażla aleatorja kif determinati minn bord ta' esperti esterni indipendenti, blinded. Endpoint sekondarju importanti kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli matul il-perjodu tal-kura (l-ewwel doża sal-aħħar doża tal-prodott mediċinali studjat + 7 ijiem). Il-maġġoranza (377/600, [63 %]) tal-pazjenti inkluzi kellhom GVHD Akut ta' Grad 2 jew 3 jew kroniku estensiv (195/600, [32.5 %]) fil-bidu tal-istudju. It-terapija damet medja ta' 80 jum għal posaconazole u 77 jum għal fluconazole.

Studju 1899 kien studju aleatorju, blinded għall-evalwatur, tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg tliet darbiet kuljum) kontra s-suspensjoni ta' fluconazole (400 mg darba kuljum) jew is-suspensjoni orali ta' itraconazole (200 mg darbtejn kuljum) f'pazjenti newtrogenici li kienu qegħdin jirċievu kimoterapija ċitotossika għal lewkimja majeloġenuża akuta jew sindromi majelodisplastici. L-endpoint primarju tal-effikaċja kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli kif determinati minn bord ta' esperti esterni indipendenti, blinded matul il-perjodu tal-kura. Endpoint sekondarju importanti kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli 100 jum wara l-għażla aleatorja. Id-dijanjsi ġdida ta' lewkimja majeloġenuża akuta kienet l-aktar kundizzjoni sottostanti komuni (435/602, [72 %]). It-terapija damet medja ta' 29 jum għal posaconazole u 25 jum għal fluconazole/itraconazole.

Fiz-żewġ studji ta' profilassi, l-aspergillozi kienet l-aktar infezzjoni komuni li żviluppaw. Ara Tabella 7 u 8 għar-riżultati miż-żewġ studji. Kien hemm anqas infezzjonijiet ta' *Aspergillus* li żviluppaw f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu profilassi b' posaconazole meta mqabbel mal-pazjenti ta' kontroll.

Tabella 7. Riżultati mill-istudji klinici dwar il-profilassi ta' Infezzjonijiet Fungali Invażivi

| Studju | Suspensjoni orali ta' posaconazole | Kontroll ^a | Valur-P |
|---|------------------------------------|-----------------------|---------|
| Proporzjon (%) ta' pazjenti b'IFIs ippruvati/probabbli | | | |
| Perjodu fuq il-kura^b | | | |
| 1899 ^d | 7/304 (2) | 25/298 (8) | 0.0009 |
| 316 ^e | 7/291 (2) | 22/288 (8) | 0.0038 |
| Perjodu bi żmien fiss^c | | | |
| 1899 ^d | 14/304 (5) | 33/298 (11) | 0.0031 |
| 316 ^d | 16/301 (5) | 27/299 (9) | 0.0740 |

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

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

b: Fl-Istudju 1899 dan kien il-perjodu mill-għażla aleatorja sal-aħħar doża tal-prodott mediċinali studjat u sebat ijiem aktar; fl-Istudju 316 dan kien il-perjodu mill-ewwel doża sal-aħħar doża tal-

- prodott mediċinali studjat u 7 ijiem aktar.
- c: Fl-Istudju 1899, dan kien il-perjodu mill-għażla aleatorja sa 100 jum wara l-għażla aleatorja; fl-Istudju 316 dan kien il-perjodu mill-jum fil-linja bażi sa 111-il jum wara l-linja bażi.
- d: Kollha magħżula b'mod aleatorju
- e: Kollha kkurati

Tabella 8. Riżultati mill-istudji kliniċi dwar il-profilassi ta' Infezzjonijiet Fungali Invażivi

| Studju | Suspensjoni orali ta' posaconazole | Kontroll ^a |
|--|------------------------------------|-----------------------|
| Proporzjon (%) ta' pazjenti b'Aspergillożi ppruvata/probabbli | | |
| Perjodu fuq il-kura^b | | |
| 1899 ^d | 2/304 (1) | 20/298 (7) |
| 316 ^e | 3/291 (1) | 17/288 (6) |
| Periodu bi żmien fiss^c | | |
| 1899 ^d | 4/304 (1) | 26/298 (9) |
| 316 ^d | 7/301 (2) | 21/299 (7) |

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

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

b: Fi Studju 1899 dan kien il-perjodu mill-għażla aleatorja sal-aħħar doża tal-prodott mediċinali studjat u 7 ijiem aktar; fi Studju 316 dan kien il-perjodu mill-ewwel doża sal-aħħar doża tal-prodott mediċinali studjat u 7 ijiem aktar.

c: Fi Studju 1899, dan kien il-perjodu mill-għażla aleatorja sa 100 jum wara l-għażla aleatorja; fi Studju 316 dan kien il-perjodu mill-jum fil-linja bażi sa 111-il jum wara l-linja bażi.

d: Kollha magħżula b'mod aleatorju

e: Kollha kkurati

Fi Studju 1899, kien osservat tnaqqis sinifikanti fil-mortalità mill-kawżi kollha favur posaconazole [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p=0.048]. Fuq il-bażi tal-istimi ta' Kaplan-Meier, il-probabbiltà ta' sopravivenza sa jum 100 wara l-għażla aleatorja, kienet konsiderevolment oghla għar-riċevituri ta' posaconazole; dan il-benefiċċju ta' sopravivenza ntwerwa meta l-analiżi qieset il-kawżi kollha ta' mwiet (P=0.0354) kif ukoll l-imwiet relatati ma' IFI (P = 0.0209).

Fi Studju 316, il-mortalità globali kienet simili (POS, 25 %; FLU, 28 %); madankollu, il-proporzjon ta' mwiet relatati ma' IFI kien konsiderevolment aktar baxx fil-grupp li ha POS (4/301) meta mqabbel mal-grupp li ha FLU (12/299; P= 0.0413).

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm esperjenza pedjatrika limitata għall-pilloli ta' posaconazole.

Tliet pazjenti b'etajiet ta' 14-17-il sena ġew ittrattati b'posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u pillola 300 mg/jum (BID f'Jum 1 segwita minn QD wara dan) fl-istudju ta' trattament ta' aspergillożi invażiva.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' posaconazole (Posaconazole gastro-reżistenti trab u solvent għal suspensjoni orali; Posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) ġew determinati f'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn sentejn u 18-il sena. L-użu ta' posaconazole f'dawn il-gruppi ta' etajiet huwa appoġġat minn evidenza minn studji xierqa u kkontrollati tajjeb ta' posaconazole fl-adulti u minn *data* farmakokinetika u ta' sigurtà minn studji pedjatriċi (ara sezzjoni 5.2). L-ebda sinjal għid ta' sigurtà assoċjat mal-użu ta' posaconazole f'pazjenti pedjatriċi ma ġie ddeterminat fl-istudji pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8).

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi ta' taht is-sentejn ma' ġewx determinati s'issa.

Ma hemm l-ebda data disponibbli.

Evalwazzjoni tal-elettrokardjogrammi

Ħafna ECGs imqabbla bil-hin, li nġabru fuq perjodu ta' 12-il siegħa, kienu miksuba qabel u waqt l-ghoti tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (400 mg darbtejn kuljum ma' ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam) minn 173 voluntiera rġiel u nisa b'saħħithom b'etajiet minn 18 sa 85 sena. Ma kinux osservati bidliet klinikament rilevanti fl-intervall QTc medju (Fridericia) mil-linja bażi.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Relazzjonijiet farmakokinetiċi / farmakodinamiċi

Kienet osservata korrelazzjoni bejn l-esponiment totali għall-prodott mediċinali diviż bil-MIC (AUC/MIC) u r-riżultat kliniku. Il-proporzjon kritiku għall-pazjenti b'infezzjonijiet tal-*Aspergillus* kien ta' ~200. Huwa partikolarment importanti li wieħed jipprova jassigura li jinkisbu konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma fil-pazjenti infettati bl-*Aspergillus* (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2 dwar ir-reġimi ta' dożaġġ rakkomandati).

Assorbiment

Il-pilloli ta' posaconazole jiġu assorbiti b'ħin medjan T_{max} ta' 4 sa 5 sigħat u juri farmakokinetiċi proporzjonali mad-doża wara li jingħataw doża waħda jew ħafna doži sa 300 mg.

Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 300 mg pilloli ta' posaconazole wara ikla b'kontenut għoli ta' xaħam lil voluntiera b'saħħithom, l-AUC_{0-72 hours} u s-C_{max} kienu oghla meta mqabbla mal-ghoti fl-istat ta' sawm (51 % u 16 % għall-AUC_{0-72 hours} u s-C_{max} rispettivament). Abbażi ta' mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni, is-C_{av} ta' posaconazole jizdied b'20 % meta jingħata ma' ikla meta mqabbel ma' stat sajjem.

Il-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plasma wara l-ghoti tal-pilloli ta' posaconazole jistgħu jizdiedu maż-żmien f'xi pazjenti. Ir-raġuni għal din id-dipendenza fuq iż-żmien għad mhux mifhuma għal kollox.

Distribuzzjoni

Posaconazole, wara l-ghoti tal-pillola, għandu volum apparenti medju ta' distribuzzjoni ta' 394 L (42 %), li jvarja bejn 294-583 L fl-istudji fuq voluntiera b'saħħithom.

Posaconazole jeħel ħafna mal-proteini (> 98 %), l-aktar mal-albumina tas-serum.

Bijotrasformazzjoni

Posaconazole m'għandux metaboliti prinċipali li jiċċirkolaw u l-konċentrazzjonijiet tiegħu mhumiex probabbli li jiġu mibdula minn inibituri tal-enzimi CYP450. Mill-metaboliti li jiċċirkolaw, il-maġġoranza huma konjugati tal-glucuronide ta' posaconazole filwaqt li kienu osservati biss ammonti żgħar ta' metaboliti ossidattivi (medjati minn CYP450). Il-metaboliti li jitneħħew fl-awrina u fl-ippurgar jammontaw għal madwar 17 % tad-doża radjutikkettata li tingħata.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti tal-pilloli, posaconazole jitneħħa bil-mod b'half-life ($t_{1/2}$) medja ta' 29 siegħa (medda 26 sa 31 siegħa) u tneħħija apparenti medja li tvarja minn 7.5 sa 11 L/siegħa. Wara l-ghoti ta' ¹⁴C-posaconazole, ir-radjuattività kienet irkuprata prinċipalment fl-ippurgar (77 % tad-doża radjutikkettata) bl-akbar komponent ikun il-kompost oriġinali (66 % tad-doża radjutikkettata). It-tneħħija mill-kliewi hija mezz ta' eliminazzjoni minuri, b'14 % tad-doża radjutikkettata jitneħħa fl-awrina (< 0.2 % tad-doża radjutikkettata jkun il-kompost oriġinali). Il-konċentrazzjonijiet fissi fil-plażma jinkisbu sa Jum 6 bid-doża ta' 300 mg (darba kuljum wara loading dose darbtejn kuljum f' Jum 1).

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Abbażi ta' mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni li evalwa l-farmakokinetika ta' posaconazole, ġew imbassra konċentrazzjonijiet tal-plażma fi stat fiss f'pazjenti li ngħataw posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jew pilloli 300 mg darba kuljum wara dożaġġ BID f'Jum 1 għat-trattament ta' aspergillożi invażiva u profilassi ta' infezzjonijiet fungali invażivi.

Tabella 9. Konċentrazzjonijiet medjani fil-plażma fi stat fiss ta' posaconazole mbassra tal-popolazzjoni (l-10 perċentil, id-90 perċentil) f'pazjenti wara għoti ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jew pilloli 300 mg QD (BID f'Jum 1)

| Kors | Popolazzjoni | C _{av} (ng/mL) | C _{min} (ng/mL) |
|--|---|-------------------------|--------------------------|
| Pillola- (Sajjem) | 1. Profilassi | 1,550 (874; 2,690) | 1,330 (667; 2,400) |
| | 2. Trattament ta' Aspergillożi Invażiva | 1,780 (879; 3,540) | 1,490 (663; 3,230) |
| Konċentrat għal Soluzzjoni għall-Infużjoni | Profilassi | 1,890 (1,100; 3,150) | 1,500 (745; 2,660) |
| | Trattament ta' Aspergillożi Invażiva | 2,240 (1,230; 4,160) | 1,780 (874; 3,620) |

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' posaconazole fil-pazjenti tissuggerixxi li r-razza, is-sess, l-indeboliment tal-kliewi u l-marda (profilassi jew trattament) m'għandhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole.

Tfal (< 18-il sena)

Hemm esperjenza pedjatrika limitata (n=3) bil-pilloli ta' posaconazole.

Il-farmakokinetika tas-suspensjoni orali ta' posaconazole ġiet evalwata f'pazjenti pedjatriċi. Wara l-għoti ta' 800 mg kuljum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole bħala doża maqsuma għall-kura ta' infezzjonijiet fungali invażivi, il-medja tal-konċentrazzjonijiet minimi fil-plażma minn 12-il pazjent b'etajiet minn 8 - 17-il sena (776 ng/mL) kienu simili għall-konċentrazzjonijiet minn 194 pazjent b'etajiet minn 18 - 64 sena (817 ng/mL). Mhux disponibbli tagħrif farmakokinetiku minn pazjenti pedjatriċi ta' taħt it-8 snin. Bl-istess mod, fl-istudji dwar profilassi, il-konċentrazzjoni medja ta' posaconazole fi stat fiss kienet komparabbli bejn għaxar adolexxenti (13-17-il sena) għas-C_{av} miksub fl-adulti (≥ 18-il sena).

Sess

Il-farmakokinetika tal-pilloli ta' posaconazole hija komparabbli fl-irġiel u n-nisa.

Anzjani

Ma kinux osservati differenzi globali fis-sigurtà bejn il-pazjenti anzjani u l-pazjenti iżgħar fl-età. Il-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u pilloli jindika li t-tneħħija ta' posaconazole hija relatata mal-età. Is-C_{av} ta' posaconazole ġeneralment huwa komparabbli bejn pazjenti żgħar fl-età u dawk anzjani (età ta' ≥ 65 sena); madankollu, is-C_{av} jiżdied bi 11 % fil-pazjenti anzjani ħafna (≥ 80 sena). Għalhekk, huwa ssuggerit li l-pazjenti anzjani ħafna (≥ 80 sena) jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti avversi.

Il-farmakokinetika ta' posaconazole pilloli hija komparabbli f'individwi żgħar fl-età u dawk anzjani (età ta' ≥ 65 sena).

Id-differenzi fil-farmakokinetika bbażati fuq l-età ma jitqisux bħala klinikament rilevanti; għalhekk, mhux meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Razza

M'hemmx dejta suffiċjenti bejn razez differenti bil-pilloli ta' posaconazole.

Kien hemm tnaqqis żgħir (16 %) fl-AUC u s-C_{max} tas-suspensjoni orali ta' posaconazole f'individwi

Suwed meta mqabbel ma' individwi Kawkasi. Madankollu, il-profil tas-sigurtà ta' posaconazole bejn individwi Suwed u Kawkasi kien simili.

Piż

Il-mudell farmakokinetiku tal-populazzjoni ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u pilloli jindika li t-tneħħija ta' posaconazole hija relatata mal-piż. F'pazjenti ta' > 120 kg, is- C_{av} jitnaqqas b'25 % u f'pazjenti ta' <50 kg, is- C_{av} jiżdied bi 19 %. Għalhekk huwa ssuġġerit li jsir monitoraġġ mill-qrib għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet fungali f'pazjenti li jiżnu aktar minn 120 kg.

Indeboliment tal-kliewi

Wara l-ġhoti ta' doża waħda tas-suspensjoni orali ta' posaconazole, ma kien hemm l-ebda effett ta' indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi ($n=18$, $Cl_{CR} \geq 20$ mL/min/1.73 m²) fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole; għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($n=6$, $Cl_{CR} < 20$ mL/min/1.73 m²), l-AUC ta' posaconazole kien varjabbli ħafna [> 96 % CV (koeffiċjent ta' varjanza)] meta mqabbel ma' gruppi renali oħra [< 40 % CV]. Madankollu, billi posaconazole ma jiġix eliminat b'mod sinifikanti mill-kliewi, mhux mistenni effett tal-indeboliment sever tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole u ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża. Posaconazole ma jitneħħiex b'dijalizi tad-demem.

Rakkomandazzjonijiet simili japplikaw għall-pilloli ta' posaconazole; madankollu, ma sarx studju speċifiku bil-pilloli ta' posaconazole.

Indeboliment tal-fwied

Wara doża orali waħda ta' 400 mg suspensjoni orali ta' posaconazole lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A), moderat (Child-Pugh Klassi B) jew sever (Child-Pugh Klassi C) (sitta għal kull grupp), l-AUC medja kienet 1.3 sa 1.6 darbiet oġhla meta mqabbla ma' dik għall-individwi ta' kontroll imqabbla b'funzjoni tal-fwied normali. Ma kinux stabbiliti konċentrazzjonijiet mhux marbuta u ma jistax jiġi eskluż li hemm żieda akbar fl-esponiment għal posaconazole mhux marbut miż-żieda ta' 60 % osservata fl-AUC totali. Il-half-life tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) kien imtawwal minn madwar 27 siegħa sa ~43 siegħa fil-grupp rispettivi. Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif sa sever iżda hija rakkomandata kawtela minħabba l-potenzjal ta' esponiment akbar tal-plażma.

Rakkomandazzjonijiet simili japplikaw għall-pilloli ta' posaconazole; madankollu, ma sarx studju speċifiku bil-pilloli ta' posaconazole.

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

Kif osservat b'sustanzi antifungali azole oħra, fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti b'posaconazole deħru effetti relatati mal-inibizzjoni tas-sintesi tal-ormoni sterojdali. Kienu osservati effetti soppressivi adrenalni fi studji dwar l-effett tossiku fil-firien u l-klieb b'esponimenti daqs jew akbar minn daww miksuba b'doži terapewtiċi fil-bnedmin.

Seħħet fosfolipidoži fi klieb li nġhataw doži għal □□3 xhur b'esponimenti sistemici aktar baxxi minn daww miksuba b'doži terapewtiċi fil-bnedmin. Din is-sejba ma deħritx f'xadini li nġhataw id-doži għal sena. Fi studji ta' tmax-il xahar dwar in-newrotossicità fil-klieb u x-xadini, ma kinux osservati effetti funzjonali fuq is-sistemi nervużi ċentrali jew periferali b'esponimenti sistemici akbar minn daww miksuba b'mod terapewtiku.

Fl-istudju ta' sentejn fuq il-firien kienet osservata fosfolipidoži pulmonari li wasslet għal dilatazzjoni u ostruzzjoni tal-alveoli. Dawn is-sejbiet mhux bilfors jindikaw potenzjal ta' bidliet funzjonali fil-bnedmin.

Ma deħrux effetti fuq l-elettrokardjogrammi, inklużi l-intervalli QT u QTc, fi studju dwar ta' sigurtà farmakoloġika b'doži ripetuti fuq ix-xadini b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' 8.5 darbiet akbar mill-konċentrazzjonijiet miksuba b'doži terapewtiċi fil-bnedmin. L-ekokardjografija ma żvelat l-ebda indikazzjoni ta' dikumpens tal-qalb fi studju ta' sigurtà farmakoloġika b'doži ripetuti fil-firien b'esponiment sistemiku ta' 2.1 darbiet akbar minn dak miksub b'mod terapewtiku. Deħru židiet fil-

pressjonijiet tad-demjamentu sistoliċi u arterjali (sa 29 mm-Hg) fil-firien u x-xadini b'esponimenti sistemici ta' 2.1 darbjet u 8.5 darbjet akbar, rispettivament, minn dawk miksuba bid-dożi terapewtiċi fil-bnedmin.

Saru studji dwar ir-riproduzzjoni, tal-iżvilupp madwar u wara t-twelid fil-firien. B'esponimenti aktar baxxi minn dawk miksuba b'dożi terapewtiċi fil-bnedmin, posaconazole kkawża varjazzjonijiet u malformazzjonijiet skeletali, distoċja, zieda fit-tul tat-tqala, tnaqqis fid-daqs medju tal-frieħ u tas-sopravivenza wara t-twelid. Fil-fniek, posaconazole kien embrijotossiku b'esponimenti akbar minn dawk miksuba b'dożi terapewtiċi. Kif deher b'sustanzi antifungali azole oħra, dawn l-effetti fuq ir-riproduzzjoni kienu meqjusa li huma minhabba l-effett fuq l-isterojdoġenesi b'rabta mal-kura.

Posaconazole ma kellux l-effett tossiku fuq il-ġeni fi studji *in vitro* u *in vivo*. Studji dwar ir-riskju ta' kanċer ma wrew l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studju mhux kliniku bl-użu ta' għoti ġol-vina ta' posaconazole fi klieb żgħar hafna (klieb minn età ta' ġimgħatejn sa 8 ġimgħat ingħataw dożi), għet osservata zieda fl-inċidenza ta' tkabbir fil-ventrikolu tal-moħħ f'annimali ttrattati meta mqabbel ma' annimali ta' kontroll konkurrenti. Ma għet osservata l-ebda differenza fl-inċidenza ta' tkabbir fil-ventrikolu tal-moħħ bejn annimali ta' kontroll u dawk ittrattati, wara l-perjodu sussegwenti ta' 5 xhur mingħajr trattament. Ma kien hemm l-ebda anormalità newroloġika, fl-imġiba jew fl-iżvilupp fil-klieb b'din is-sejba, u sejba simili fil-moħħ ma għet osservata, la bl-għoti ta' posaconazole lill-klieb ta' età żgħira (f'etajiet ta' bejn 4 ijiem u 9 xhur) u lanqas bl-għoti ġol-vina ta' posaconazole lill-klieb ta' età żgħira (f'etajiet ta' bejn 10 ġimgħat u 23 ġimgħa). L-importanza klinika ta' din is-sejba mhijiex magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Methacrylic acid-Ethyl acrylate copolymer (1:1)

Triethyl citrate (E1505)

Xylitol (E967)

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Propyl gallate (E310)

Cellulose, microcrystalline (E460)

Silica, colloidal anhydrous

Croscarmellose sodium

Sodium stearyl fumarate

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol-part hydrolyzed

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Talc (E553b)

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folja tal-aluminju opaka bajda triplex (PVC/PE/PVdC) jew folja ta' unità tad-doża mtaqqba f'pakketti ta' 24 jew 96 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali

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

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

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

EU/1/19/1379/001-004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta 'Lulju, 2019
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
ĊIPRU

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
SPANJA

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

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, IL-POLONJA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Posaconazole Accord 100 mg pilloli gastro-reżistenti
posaconazole

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

Kull pillola gastro-reżistenti fiha 100 mg of posaconazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

24 pillola gastro-reżistenti
96 pillola gastro-reżistenti

24 x 1 pillola gastro-reżistenti
96 x 1 pillola gastro-reżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Posaconazole suspensjoni orali u pilloli MHUMIEX interkambjabbli.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/19/1379/001
EU/1/19/1379/002
EU/1/19/1379/003
EU/1/19/1379/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Posaconazole Accord 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' UNITÀ TAD-DOŻA MTAQQBA**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Posaconazole Accord 100 mg pilloli gastro-rezistenti

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

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

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Posaconazole Accord 100 mg pilloli gastro-reżistenti
posaconazole

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Posaconazole Accord 100 mg pilloli gastro-rezistenti

posaconazole

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar 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 lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Posaconazole Accord u għalxiex jintuza

Posaconazole Accord fih medicina msejha posaconazole. Huwa jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha "antifungali". Jintuza għall-prevenzjoni u l-kura ta' bosta infezzjonijiet fungali differenti.

Din il-medicina taħdem billi toqtol jew twaqqaf it-tkabbir ta' ċerti tipi ta' fungi li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet.

Posaconazole Accord jista' jintuza fl-adulti sabiex jikkura infezzjonijiet fungali kkawżati minn fungi tal-familja *Aspergillus*.

Posaconazole Accord jista' jintuza fl-adulti u fit-tfal li għandhom sentejn jew aktar u li jiżnu aktar minn 40 kg biex jittratta dawn it-tipi ta' infezzjonijiet fungali:

- infezzjonijiet ikkawżati minn fungi tal-familja *Aspergillus*; li ma jkunux tjebu matul it-trattament bil-medicini antifungali amphotericin B jew itraconazole jew meta dawn il-medicini kellhom jitwaqqfu;
- infezzjonijiet ikkawżati minn fungi tal-familja *Fusarium* li ma jkunux tjebu waqt kura b'amphotericin B jew meta amphotericin B kellu jitwaqqaf;
- infezzjonijiet ikkawżati minn fungi li jikkawżaw il-kundizzjonijiet magħrufa bħala "kromblastomikozi" u "micetoma" li ma jkunux tjebu waqt kura b'itraconazole jew meta itraconazole kellu jitwaqqaf;
- infezzjonijiet ikkawżati minn fungu msejjaħ *Coccidioides* li ma jkunux tjebu waqt kura b'wieħed jew aktar minn amphotericin B, itraconazole jew fluconazole jew meta dawn il-medicini kellhom jitwaqqfu.

Din il-medicina tista' tintuza wkoll għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet fungali f'adulti u fi tfal li għandhom sentejn jew aktar u li jiżnu aktar minn 40 kg li jkunu f'riskju għoli ta' infezzjoni fungali, bħal:

- pazjenti li jkollhom sistema immunitarja dgħajfa minħabba kimoterapija għal "lewkimja majeloġenuża akuta" (AML) jew "sindromi "majelodisplastici" (MDS)
- pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu "terapija immunosoppressiva f'doża għolja" wara "trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetici" (HSCT).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Posaconazole Accord

Tihux Posaconazole Accord

- jekk inti allergiku għal posaconazole jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qiegħed tiehu terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, halofantrine, quinidine, kwalunkwe medicina li fiha "alkalojdi tal-ergotina" bħal ergotamine jew dihydroergotamine, jew "statin" bħal simvastatin, atorvastatin jew lovastatin.
- jekk inti għadek kif bdejt tiehu venetoclax jew id-doża tiegħek ta' venetoclax qed tiżdied bil-mod għat-trattament ta' lewkimja limfoblastika kronika (CLL).

Tihux Posaconazole Accord jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Posaconazole Accord.

Ara "Medicini oħra u Posaconazole Accord" hawn isfel għal aktar informazzjoni, inkluża informazzjoni dwar medicini oħra li jistgħu jinteragixxu ma' Posaconazole Accord.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Posaconazole Accord jekk inti

- kellek reazzjoni allergika għal xi medicina antifungali oħra bħal ketoconazole, fluconazole, itraconazole jew voriconazole.
- għandek jew xi darba kellek problemi fil-fwied. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demem waqt li tkun qiegħed tiehu din il-medicina.
- jaqbdok dijarea jew rimettar severi, billi dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jillimitaw l-effikaċja ta' din il-medicina.
- għandek traċċat tar-ritmu tal-qalb abnormali (ECG) li juri problema msejha intervall QTc twil
- għandek dgħufija fil-muskolu tal-qalb jew insufficjenza tal-qalb
- għandek taħbita tal-qalb bil-mod hafna
- għandek disturb fir-ritmu tal-qalb
- għandek kwalunkwe problema bil-livelli tal-potassju, manjeżju jew kalċju fid-demem tiegħek.
- qed tiehu vincristine, vinblastine u "alkalojdi vinka" oħra (medicini li jintużaw biex jikkuraw il-kanċer).
- qed tiehu venetoclax (medicina li tintuża biex tikkura l-kanċer).

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert), kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Posaconazole Accord.

Jekk jaqbdok dijarea jew rimettar severi (tkun ma tiflaħx) waqt li tkun qed tiehu Posaconazole Accord, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek mill-ewwel, billi dan jista' jwaqqfu milli jaħdem tajjeb. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

Tfal

Posaconazole Accord m'għandux jingħata lil tfal iżgħar minn sentejn.

Medicini oħra u Posaconazole Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

Tihux Posaconazole Accord jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- terfenadine (użat għall-kura tal-allergiji)
- astemizole (użat għall-kura tal-allergiji)
- cisapride (użat għall-kura ta' problemi fl-istonku)
- pimozide (użat għall-kura tas-sintomi ta' Tourette u mard mentali)
- halofantrine (użat għall-kura tal-malarja)
- quinidine (użat għall-kura ta' ritmi tal-qalb abnormali).

Posaconazole Accord jista' jżid l-ammont ta' dawn il-mediċini fid-demm li jista' jwassal għal bidliet serji ħafna fir-ritmu tal-qalb tiegħek.

- kwalunkwe mediċina li fiha "alkalojdi tal-ergotina" bħal ergotamine jew dihydroergotamine li jintużaw għall-kura tal-emigranji. Posaconazole Accord jista' jżid l-ammont ta' dawn il-mediċini fid-demm li jista' jwassal għal tnaqqis sever fil-fluss tad-demm lejn is-swaba' ta' jdejek jew ta' saqajk u jista' jagħmlilhom il-ħsara.
- "statin" bħal simvastatin, atorvastatin jew lovastatin li jintużaw għall-kura ta' livelli għoljin tal-kolesterol.
- venetoclax meta jintuża fil-bidu tat-trattament ta' tip ta' kanċer, lewkimja limfoblastika kronika (CLL)

Tiħux Posaconazole Accord jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Mediċini oħra

Ħares lejn il-lista ta' hawn fuq ta' mediċini li m'għandhomx jittieħdu waqt li tkun qed tieħu Posaconazole Accord. Minbarra l-mediċini msemmija hawn fuq hemm mediċini oħra li jgħorru riskju ta' problemi fir-ritmu, li jistgħu jkun akbar meta jittieħdu flimkien ma' Posaconazole Accord. Jekk joġġbok ara li tgħid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini kollha li qed tieħu (bir-riċetta jew mingħajr riċetta).

Ċerti mediċini jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji ta' Posaconazole Accord billi jżidu l-ammont ta' Posaconazole Accord fid-demm

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Posaconazole Accord billi jnaqqsu l-ammont ta' Posaconazole Accord fid-demm:

- rifabutin u rifampicin (jintużaw għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet). Jekk diġà qiegħed tieħu rifabutin, ikollok bżonn test tad-demm u trid toqgħod attent għal xi effetti sekondarji possibbli ta' rifabutin.
- phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew primidone (użati għall-kura jew għall-prevenzjoni tal-aċċessjonijiet).
- efavirenz u fosamprenavir li jintużaw għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV.

Posaconazole Accord jista' possibbilment iżid ir-riskju ta' effetti sekondarji ta' xi mediċini oħra billi jżid l-ammont ta' dawn il-mediċini fid-demm. Dawn il-mediċini jinkludu:

- vincristine, vinblastine "alkalojdi vinca" (jintużaw għall-kura tal-kanċer)
- venetoclax (jintuża għall-kura tal-kanċer)
- ciclosporin (jintuża waqt jew wara operazzjoni ta' trapjant)
- tacrolimus u sirolimus (jintużaw waqt jew wara operazzjoni ta' trapjant)
- rifabutin (jintuża għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet)
- mediċini li jintużaw għall-kura tal-HIV imsejja inibituri tal-protease (fošthom lopinavir u atazanavir, li jingħataw ma' ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam jew "benzodiazepines" oħra (jintużaw bħala sedattivi jew rilassanti tal-muskoli)
- diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine jew "imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju" oħrajn (jintużaw għall-kura tal-pressjoni għolja tad-demm)
- digoxin (jintuża għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- glipizide jew "sulfonilureas" oħra (jintużaw għall-kura ta' livelli għoljin taz-zokkor fid-demm)
- aċidu all-trans retinojku (ATRA), imsejjah ukoll tretinoin (użat għall-kura ta' ċerti kanċers tad-demm).

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Posaconazole Accord.

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila qabel tibda tieħu

Posaconazole Accord.

Tiħux Posaconazole Accord jekk inti tqila sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, inti għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qiegħda tieħu din il-mediċina. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qiegħda tieħu Posaconazole Accord, ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

Treddax waqt li tkun qiegħda tieħu Posaconazole Accord. Dan minhabba li ammonti żgħar jistgħu jgħaddu għal ġol- ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' tħossok stordut, bin-nġhas, jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu Posaconazole Accord, li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew tuża għodda jew magni. Jekk dan isehħ, m'għandekx issuq jew tuża għodda jew magni u kkuntattja lit-tabib tiegħek.

Posaconazole Accord fih sodium

Din il-mediċina fiha 1 mmol sodium (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri hija essenzjalment mingħajr sodium.

3. Kif għandek tieħu Posaconazole Accord

Taqlibx bejn Posaconazole Accord pilloli u posaconazole suspensjoni orali mingħajr ma tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minhabba li dan jista' jirriżulta f'nuqqas ta' effikaċja jew żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi.

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

Id-doża tas-soltu hija 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg) darbtejn fil-ġurnata fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg) darba kuljum, fil-jiem ta' wara.

It-tul tal-kura jista' jiddependi fuq it-tip ta' infezzjoni li jkollok u jista' jiġi addattat b'mod individwali għalik mit-tabib tiegħek. M'għandekx tadatta d-doża tiegħek inti stess qabel ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek jew tbiddel ir-reġim tal-kura tiegħek.

Kif tieħu din il-mediċina

- Ibla' l-pillola sħiħa ma' ftit ilma.
- M'għandekx tfarrak, tomgħod, tkisser jew tħoll il-pillola.
- Il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tieħu Posaconazole Accord aktar milli suppost

Jekk taħseb li stajt hađt **Posaconazole Accord** aktar milli suppost, kellek tabib jew mur fi sptar immedjatament.

Jekk tinsa tieħu Posaconazole Accord

- Jekk tinsa tieħu doża, ħudha malli tiftakar.
- Madankollu, jekk ikun wasal il-ħin għad-doża tiegħek li jmiss, aqbez id-doża li nsejt tieħu u mur lura għall-iskeda tiegħek normali.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek mill-ewwel jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji – jista' jkollok bzonn kura medika urgenti:

- nawsja jew rimettar (tkun imdardar jew tirremetti), dijarea
- sinjali ta' problemi fil-fwied – dawn jinkludu sfura fil-gilda jew fl-abjad tal-ghajnejn, awrina skura jew ippurgar car mhux normali, thossok ma tiflahx ghall-ebda raguni, problemi fl-istonku, telf tal-aptit jew gheja jew dgħufija mhux tas-soltu, zieda fl-enzimi tal-fwied li tidher fit-testijiet tad-demmm
- reazzjoni allergika

Effetti sekondarji ohra

Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ghejjin:

Komuni: dawn li ghejjin jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- bidla fil-livell tal-melh fid-demmm tieghek li tidher fit-testijiet tad-demmm - is-sinjali jinkludu sensazzjoni ta' konfużjoni jew dgħufija
- sensazzjonijiet abnormali fil-gilda, bhal tirzih, tmemnim, hakk, tkexkix, tingiz jew hruq
- ugigh ta' ras
- livelli baxxi ta' potassju – li jidhru fit-testijiet tad-demmm
- livelli baxxi ta' manjezju – li jidhru fit-testijiet tad-demmm
- pressjoni tad-demmm gholja
- telf tal-aptit, ugigh fl-istonku jew stonku mqalleb, gass, halq xott, bidliet fit-toghma
- hruq ta' stonku (sensazzjoni ta' hruq fis-sider li titla' sal-gerzuma)
- livelli baxxi ta' "newtrofili" - tip ta' celloli bojod tad-demmm (newtopenija) –dan jista' jagħmlek aktar probabbli li jaqbdok infezzjonijiet u jidhru fit-testijiet tad-demmm
- deni
- sensazzjoni ta' dgħufija, sturdament, gheja jew ngħas
- raxx
- hakk
- stitikezza
- skonfort fir-rektum

Mhux komuni: dawn li ghejjin jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- anemija - is-sinjali jinkludu wgigh ta' ras, sensazzjoni ta' gheja jew sturdament, tkun bla nifs jew tidher isfar u livell baxx ta' emoglobina li jidher fit-testijiet tad-demmm
- livell baxx ta' plejtlits (trombocitopenija) li jidher fit-testijiet tad-demmm – dan jista' jwassal għal fsada
- livell baxx ta' "lewkočiti" tip ta' celloli bojod tad-demmm (lewkopenija) li jidher fit-testijiet tad-demmm – dan jista' jagħmlek aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet
- livell għoli ta' "esinofili" tip ta' celloli bojod tad-demmm (esinofilja) – dan jista' jsehħ jekk ikollok infjammazzjoni
- infjammazzjoni tal-vini u l-arterji
- problemi fir-ritmu tal-qalb
- aċċessjonijiet (konvulżjonijiet)
- hsara fin-nervituri (newropatija)
- ritmu tal-qalb abnormali – jidher fuq traċċar tal-qalb (ECG), palpitazzjonijiet, tahbita tal-qalb bil-mod jew mgħagħla, pressjoni tad-demmm gholja jew baxxa
- pressjoni tad-demmm baxxa
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) – dan jista' jikkawza wgigh sever fl-istonku

- interruzzjoni fil-provvista tal-ossigenu għall-milsa (infart tal-milsa) - dan jista' jikkawża uġiġh qawwi fl-istonku
- problemi severi fil-kliewi – is-sinjali jinkludu li tgħaddi aktar jew anqas awrina, li tkun ta' kulur differenti mis-soltu
- livelli għoljin ta' krejatinina fid-demem – murija f'testijiet tad-demem
- sogħla, sulluzzu
- fsada mill-imnieher
- uġiġh sever qawwi fis-sider meta tiehu n-nifs (uġiġh plewritiku)
- nefha tal-glandoli limfatiċi (limfadenopatija)
- tnaqqis fis-sensazzjoni ta' sensitività speċjalment fuq il-ġilda
- tregħid
- livelli għoljin jew baxxi taz-zokkor fid-demem
- vista mċajpra, sensitività għad-dawl
- twaqiqiġh tax-xagħar (alopecja)
- ulċeri fil-ħalq
- tertir, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- uġiġh, uġiġh fid-dahar jew fl-għonq, uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riglejn
- żamma tal-ilma (edima)
- problemi mestwali (fsada abnormali mill-vaġina)
- ma tkunx tista' torqod (insomnja)
- inkapaċità sħiħa jew parzjali li titkellem
- nefha fil-ħalq
- ħolm stramb, jew diffikultà biex torqod
- problemi bil-koordinazzjoni jew il-bilanċ
- infjammazzjoni tal-mukuża
- imnieher miżdud
- diffikultà biex tiehu nifs
- skumdità fis-sider
- tħossok minfuħ
- nawsja ħafifa sa severa, rimettar, bugħawwieġ u dijarea, normalment ikkawżati minn virus, uġiġh fl-istonku
- titfewwaq
- tħossok nervuż

Rari: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna

- pulmonite – is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs u produzzjoni ta' mħat imdennes
- pressjoni għolja tad-demem fil-vini u l-arterji tal-pulmuni (pressjoni għolja pulmonari) din tista' tikkawża ħsara serja fil-pulmun tiegħek u f'qalbek
- problemi fid-demem bħal tagħqid tad-demem mhux tas-soltu jew fsada fit-tul
- reazzjonijiet allergiċi severi, inkluż raxx mifruq bl-inafet u tqaxxir tal-ġilda
- problemi mentali bħal smiġħ ta' vuċijiet jew tara ħwejjeg li ma jkunux hemm
- ħass ħazin
- problemi biex taħseb jew titkellem, movimenti bl-iskossi, speċjalment f'idejk li ma tistax tikkontrollahom
- puplesija – is-sinjali jinkludu wġiġh, dgħufija, tirziħ, jew tingiż fid-dirgħajn u r-riglejn
- ikollok tikka għamja jew skura fil-kamp viżiv tiegħek
- insuffiċjenza tal-qalb jew attakk tal-qalb li jistgħu jwasslu għal waqfien tat-taħbit tal-qalb jew mewt, problemi fir-ritmu tal-qalb, b'mewt f'daqqa
- emboli f'saqajk (trombozi fil-vini fil-fond) – is-sinjali jinkludu wġiġh qawwi jew nefha fis-saqajn
- emboli fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) – is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs jew uġiġh waqt it-teħid tan-nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren – is-sinjali jinkludu rimettar tad-demem jew tgħaddi d-demem fl-ippurgar tiegħek
- sadd fl-imsaren (ostruzzjoni intestinali) speċjalment fl-“ileu”. Is-sadd jimpedixxi l-kontenut tal-

- imsaren tiegħek milli jgħaddi għall-parti ta' isfel tal-musrana. Is-sinjali jinkludu sensazzjoni ta' nefha, rimettar, stitikezza severa, telf tal-aptit, u bugħawwiġijiet
- "sindrome uremiku emolitiku" meta jtkissru ċ-ċelloli ħomor tad-demem (emolisi) li tista' ssehh bi jew mingħajr insuffiċjenza tal-kliewi
- "panċitopenija" livell baxx ta' ċ-ċelloli kollha tad-demem (ċelloli ħomor u bojod tad-demem u plejtlits) li jidher fit-testijiet tad-demem
- tidnis vjola kbir fuq il-ġilda (purpura tromboċitopenika trombotika)
- nefha fil-ħalq jew fl-ilsien
- depressjoni
- vista doppja
- ugiġħ fis-sider
- glandoli adrenali li ma jaħdmux tajjeb – dan jista' jikkawża dgħufija, għeja, telf tal-aptit, tidnis tal-ġilda
- glandola pitwitarja li ma taħdimx tajjeb – dan jista' jikkawża livelli baxxi tad-demem f'xi ormoni li jaffettwaw il-funzjoni tal-organi maskili jew femminili
- problemi fis-smiġħ
- psewdaldosteroniżmu, li jirriżulta fi pressjoni għolja tad-demem b'livell baxx ta' potassju (jidher fit-test tad-demem)

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

- xi pazjenti rrapportaw ukoll li ħassewhom konfużi wara li ħadu Posaconazole Accord.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Posaconazole Accord

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja jew kartuna wara JIS. Din id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni

oħra X'fih Posaconazole Accord

Is-sustanza attiva hi posaconazole. Kull pillola fiha 100 mg ta' posaconazole.

Is-sustanzi l-oħra mhux attivi huma: Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1), triethyl citrate (E1505), xylitol (E967), hydroxypropyl cellulose (E463), propyl gallate (E310), cellulose microcrystalline (E460), silica colloidal anhydrous, croscarmellose sodium, sodium stearyl

fumarate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol, talc (E553b), iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Posaconazole Accord u l-kontenut tal-pakkett

Posaconazole Accord pilloli gastro-rezistenti huma miksijin bl-isfar u għandhom għamla ta' kapsula ta' tul ta' madwar 17. mm u wisa' ta' 6.7 mm, għandhom imnaqqax fuqhom "100P" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra, u huma ppakkjati f'folja jew f'folja ta' unità tad-doża mtaqqa f'pakketti ta' 24 jew 96 pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17, Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Nicosia
Ċipru

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
Barcelona, 08040, Spanja

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

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

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

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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