

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Posaconazole Accord 100 mg pilloli gastro-rezistenti

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola gastro-rezistenti

Pillola forma ta' kapsula, miksija bl-isfar, b'tul ta' madwar 17.5 mm u wisa' ta' 6.7 mm, imnaqqxa "100P" fuq naħa waħda 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 invaživa

Posaconazole Accord pilloli gastro-rezistenti huma indikati għall-użu fit-trattament tal-infezzjonijiet fungali li ġejjin fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Aspergilloži invaživa f'pazjenti b'marda li hija refrattarja għal amphotericin B jew itraconazole jew f'pazjenti li huma intolleranti għal dawn il-prodotti medicinali;
- Fusarjoži f'pazjenti b'mard li jkun refrattorju għal amphotericin B jew f'pazjenti intolleranti għal amphotericin B;
- Kromoblastomikozi u miċetoma f'pazjenti b'mard li jkun refrattorju għal itraconazole jew f'pazjenti intolleranti għal itraconazole;
- Kokkidajdomikozi f'pazjenti b'mard li jkun refrattorju għal amphotericin B, itraconazole jew fluconazole jew f'pazjenti intolleranti għal dawn il-prodotti medicinali.

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

Posaconazole Accord huwa indikat ukoll għall-profilassi ta' infezzjonijiet fungali invaživi 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 jircievu kimoterapija ta' remissjoni-induzzjoni għal lewkimja majelogħu akuta (AML) jew għal sindromi majeloddisplastiċi (MDS) li jkunu mistennija li jikkawżaw newtropenija fit-tul u li jkunu f'riskju għoli li jiżviluppaw infezzjonijiet fungali invaživi;
- Persuni li jkunu rċevew trapjant ta' ċelloli staminali ħematopojetiċi (HSCT) li jkunu qed jingħataw doži għoljin ta' terapija immunosoppressiva għall-mard tal-impjant kontra l-host u li jkunu f'riskju għoli li jiżviluppaw infezzjonijiet fungali invaživi.

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

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tabib li jkollu esperjenza fl-immaniġġar 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 suspensijsi orali

Il-pilloli ma għandhomx jiġu inter-skambjati mas-suspensijsi orali minħabba d-differenzi bejn dawn iż-żewġ formulazzjonijiet fil-frekwenza ta' dožaġġ, għoti mal-ikel u l-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma milħuqa. Għaldaqstant, segwi r-rakkomandazzjonijiet tad-doża specifiċi għal kull formulazzjoni.

Pożoġġija

Posaconazole huwa disponibbli wkoll bħala 40 mg/mL suspensijsi orali u 300 mg ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni. Il-pilloli Posaconazole ġeneralment jipprovd esponenti oghla tal-mediċina fil-plażma minn posaconazole suspensijsi orali kemm jekk f'kundizzjonijiet ta' sawm kif ukoll jekk le. Għaldaqstant, il-pilloli huma l-formulazzjoni preferuta sabiex jiġu ottimizzati l-konċentrazzjonijiet 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'Tabbera 1.

Tabbera 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' aspergilloži invaživa (għall-adulti biss)	<p>Doża ta' tagħbi ja ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg jew 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni) darbtejn fil-ġurnata fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg jew 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni) darba kuljum fil-jiem ta' wara.</p> <p>Kull doża ta' pillola tista' tittieħed mingħajr konsiderazzjoni għat-teħid tal-ikel.</p> <p>It-tul tat-terapija totali rakkomandata hija ta' 6-12-il ġimgħa. Il-qlib bejn għoti ġol-vini u orali huwa xieraq meta jkun indikat klinikament.</p>
Infezzjonijiet fungali invaživi li jkunu refrattorji (IFI)/pazjenti b'IFI li jkunu intolleranti għat-terapija tal-ewwel għażla	<p>Doża ta' tagħbi ja 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' tittieħed mingħajr konsiderazzjoni għat-teħid tal-ikel. It-tul tat-terapija għandu jkun ibbażat fuq is-severità tal-marda sottostanti, l-irkupru mill- immunosoppressjoni, u r-rispons kliniku.</p>
Profilassi ta' infezzjonijiet fungali invaživi	<p>Doża ta' tagħbi ja 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' tittieħed mingħajr konsiderazzjoni għat-teħid tal-ikel. It-tul tat-terapija huwa bbażat fuq l-irkupru min-newtropenija jew l-immunosoppressjoni. Għall-pazjenti b'lewkimja majelogenuża akuta jew sindromi majelodisplastiċi, il-profilassi b'Posaconazole Accord għandha tibda diversi jiem qabel ma tkun mistennija li tfeġġi in-newtropenija u titkompla għal 7 ijiem wara li l-għadd tan-newtropili jitla' għal aktar minn 500 ċellola kull mm³.</p>

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 (inkluža 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' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma u m'għandhomx jiġi mfarrka, mimghħuda, jew imkissra.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

L-ghoti fl-istess hin ma' alkalojdi tal-ergotina (ara sezzjoni 4.5).

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

L-ghoti fl-istess hin mal-inhibituri ta' HMG-CoA reductase, simvastatin, lovastatin u atorvastatin (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti fl-istess hin waqt il-faži tal-bidu u tat-titrazzjoni tad-doża ta' venetoclax fpazjenti b'Lewkimja 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

Kieni rrappurtati 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 kieni generalment riversibbli wara li titwaqqaf it-terapija u f'xi każijiet dawn it-testijiet reggħu lura għan-normal mingħajr ma twaqqaf it-terapija. Rarament, kieni rrappurtati 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 ogħla f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Monitoraġġ tal-funzjoni epatika

It-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-iż-żilupp ta' ħsara epatika aktar severa. Il-ġestjoni tal-pazjenti għandha tħinklu 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-sinjal u s-sintomi kliniči jkunu konsistenti mal-izvilupp ta' mard tal-fwied.

Titwil tal-QTc

Xi azoles gew assoċjati ma' titwil tal-intervall QTc. Posaconazole m'għandux jingħata ma' prodotti medicinali 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-arritmiċi bħal:

- Meta l-QTc jiġi prolongat minħabba raġunijiet konġeniti jew b'mod akkwizit
- Kardjomijopatija, speċjalment fil-preżenza ta' insuffiċjenza tal-qalb
- Bradikardija tas-sinus
- Preżenza ta' arritmiji bis-sintomi
- L-użu fl-istess hin ma' prodotti medicinali li huma magħrufin li jtawlu l-intervall QTc (għajnej dawk imsemmija f'sezzjoni 4.3).

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

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

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

Midazolam u benzodiazepines oħra

Minħabba 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 meħtieg 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 hin ta' antifungali azole, inkluż posaconazole b'vincristine ġie assoċjat ma' newrotossicità u reazzjonijiet avversi serji oħra, inkluż attakki ta' puplesja, newropatija periferali, sindrome ta' sekrezzjoni tal-ormon antidijureтика mhux xierqa, u ileus paralitiku. Halli l-antifungali azole, inkluż posaconazole, għal pazjenti li jirċievu alkalojdi vinka, inkluż vincristine, li m'għandhom l-ebda għażla ta' kura antifungali alternattiva (ara sezzjoni 4.5).

Tossiċità b'ventoclax

L-għoti fl-istess hin 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 newtropenia (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). Irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għal gwida dettaljata,

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

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

Reazzjoni ta' fotosensittività

Posaconazole jista' jikkawża riskju akbar ta' reazzjoni ta' fotosensittività. Il-pazjenti għandhom

jingħataw parir biex jevitaw l-espożizzjoni għax-xemx waqt it-trattament mingħajr protezzjoni adegwata bħal ħwejjeg protettivi u protezzjoni mix-xemx b'fattur ta' protezzjoni mix-xemx (SPF) għoli.

Espożizzjoni tal-plasma

Il-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plasma wara l-ġhoti ta' pilloli ta' posaconazole huma generalment oħla minn dawk miksubin b'suspensjoni orali ta' posaconazole. Il-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plasma wara l-ġhoti tal-pilloli ta' posaconazole jistgħu jiżdiedu 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 medicinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

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

Effetti ta' prodotti medicinali oħra fuq posaconazole

Posaconazole jiġi metabolizzat permezz ta' glukoronidazzjoni tal-UDP (enzimi ta' faži 2) u huwa sottostrat għall-effluss tal-glikoproteina-p (P-gp) *in vitro*. Għalhekk, l-inhibituri (eż. verapamil, ciclosporin, quinidine, clarithromycin, erythromycin, ecc.) jew l-indutturi (eż. rifampicin, rifabutin, certi antikonsulant, ecc.) ta' dawn il-mogħdijiet ta' tneħħija jistgħu jidu jew inaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plażma, rispettivament.

Flucloxacillin

Flucloxacillin (induttur ta' CYP450) jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plażma. L-użu konkomitanti ta' posaconazole u flucloxacillin għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx akbar mir-riskju (ara sezzjoni 4.4).

Rifabutin

Rifabutin (300 mg darba kuljum) naqqas is-Cmax (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-Cmax 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 meħtieg li jingħataw flimkien, huwa rakkommandat monitoraġġ mill-qrib għall-iż-żvilupp ta' infezzjonijiet fungali. L-ġhoti ta' doži ripetuti ta' fosamprenavir (700 mg darbejn kuljum x 10 ijiem) naqqas is-Cmax u l-AUC tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg darba kuljum fl-1^{wel} jum, 200 mg darbejn kuljum fit-2ⁿⁱ jum, imbagħad 400 mg darbejn 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-Cmax u l-AUC ta' posaconazole b'41 % u 50 %, rispettivamente. L-užu fl-istess hin ta' posaconazole u phenytoin u indutturi simili (eż. carbamazepine, phenobarbital, primidone) għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju ghall-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 hin ma' antaċċidi, 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 hin ma' antaċċidi, antagonisti tar-riċetturi H₂ u inibituri tal-pompa tal-proton.

Effetti ta' posaconazole fuq prodotti mediciinali oħra

Posaconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4. L-ghoti fl-istess hin ta' posaconazole ma' sottostrati ta' CYP3A4 jista' jwassal għal židiet kbar fl-esponenti għas-sottostrati ta' CYP3A4 kif muri mill-effetti fuq tacrolimus, sirolimus, atazanavir u midazolam aktar 'l-isfel. Hija rakkomandata kawtela waqt l-ghoti fl-istess hin ta' posaconazole ma' sottostrati ta' CYP3A4 mogħtija fil-vini u d-doża tas-sottostrat ta' CYP3A4 jista' jkollha bżonn tīgi mnaqqsa. Jekk posaconazole jintużaw fl-istess hin ma' sottostrati ta' CYP3A4 li jingħataw b'mod orali, u li żieda fil-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma tista' tkun assoċċjata 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 tīgi aġġustata kif meħtieg. Hafna mill-istudji ta' interazzjoni twettqu f'voluntiera b'saħħithom li fihom isehħi esponenti akbar għal posaconazole meta mqabel 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-esponenti varjabbli għal posaconazole fil-pazjenti. L-effett tal-ghoti fl-istess hin ma' posaconazole, fuq il-livelli tas-sottostrati ta' CYP3A4 fil-plażma, jista' jvarja wkoll fi ħdan l-istess pazjent.

Terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, halofantrine u quinidine (sottostrati ta' CYP3A4)

L-ghoti fl-istess hin ta' posaconazole u terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, halofantrine jew quinidine huwa kontraindikat. L-ghoti fl-istess hin jista' jwassal għal židiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediciinali, li jwasslu għal titwil tal-QTC u incidenzi rari ta' torsades de pointes (ara sezzjoni 4.3).

Alkaloidi ergot

Posaconazole jista' jzid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-alkalojdi ergot (ergotamine u dihydroergotamine), li jista' jwassal għal ergotizmu. L-ghoti fl-istess hin ta' posaconazole u alkaloidi ergot huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

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

Posaconazole jista' jzid 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 židiet fil-livelli kienu assoċċjati ma' rabdomijoliżi (ara sezzjoni 4.3).

Alkaloidi vinka

Hafna mill-alkalojdi vinka (eż., vincristine u vinblastine) huma sottostrati ta' CYP3A4. L-ghoti fl-istess hin ta' antifungali azole, inkluż posaconazole b'vincristine gie assoċċjat ma' reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.4). Posaconazole jista' jzid il-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-alkalojdi 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 żied is-Cmax u l-AUC ta' rifabutin b'31 % u 72 %, rispettivamente. L-užu fl-istess hin ta' posaconazole u rifabutin għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju ghall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju (ara wkoll aktar 'il fuq ghall-effett ta' rifabutin fuq il-livelli ta' posaconazole fil-plażma). Jekk

dawn il-prodotti medicinali jingħataw fl-istess ħin, huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-ġhadd shiħi tad-demm 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 darbejn kuljum għal 16-il jum) žied is-Cmax 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-esponent 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 lu huwa rakkomandat li d-doža ta' sirolimus titnaqqas ħafna meta tkun ser tinbeda t-terapija b'posaconazole u li jkun hemm monitoraġġ frekwenti hafna tal-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' sirolimus fid-demm shiħi. Il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus għandhom jitkejlu fil-bidu, waqt l-ġhoti 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-ġhoti fl-istess ħin ma' posaconazole. Minħabba 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-sinjal u s-sintomi kliniči, 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 žiedu l-konċentrazzjonijiet ta' ciclosporin li kienu jeħtieġ tnaqqis fid-doža. Fl-istudji dwar l-effikaċċa klinika kienu rrappurtati każżejjiet ta' żidiet fil-livelli ta' ciclosporin li wasslu għal reazzjonijiet avversi serji, fosthom nefrotissiċità u każ-fatali wieħed ta' lewkoenċefalopatija. Meta tinbeda l-kura b'posaconazole f'pazjenti li digħi jkunu qegħdin jirċievu ciclosporin, id-doža ta' ciclosporin għandha titnaqqas (eż. għal madwar tliet kwarti tad-Doža 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-doži ta' ciclosporin għandha tigħi aġġustata kif ikun meħtieġ.

Tacrolimus

Posaconazole žied is-Cmax 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-effikaċċa klinika kienu rrappurtati interazzjonijiet klinikament sinifikanti li jwasslu għal dħul l-isptar u/jew it-twaqqif ta' posaconazole. Meta tinbeda l-kura b'posaconazole f'pazjenti li digħi jkunu qegħdin jirċievu tacrolimus, id-doža ta' tacrolimus għandha titnaqqas (eż. għal madwar terz tad-Doža kurrenti). Sussegwentement, il-livelli ta' tacrolimus fid-demm għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa meta jingħataw fl-istess ħin, u meta jitwaqqaf posaconazole, u d-doži ta' tacrolimus għandha tigħi aġġustata kif ikun meħtieġ.

Inhibituri tal-protease tal-HIV

Billi l-inhibituri tal-protease tal-HIV huma sottostrati ta' CYP3A4, huwa mistenni li posaconazole jżid il-livelli ta' dawn is-sustanzi antiretrovirali fil-plażma. Wara l-ġhoti fl-istess ħin tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (400 mg darbejn kuljum) ma' atazanavir (300 mg darba kuljum) għal 7 ijiem f'individwi b'saħħithom, is-Cmax u l-AUC ta' atazanavir żiddu b'medja ta' 2.6 darbiet u 3.7 darbiet (medda 1.2 sa 26 darba), rispettivament. Wara l-ġhoti fl-istess ħin tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (400 mg darbejn kuljum) ma' atazanavir u ritonavir (300/100 mg darba kuljum) għal 7 ijiem f'individwi b'saħħithom, is-Cmax u l-AUC ta' atazanavir żiddu 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 assocjata ma' żidiet fil-livelli ta' bilirubin fil-plażma. Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti għar-reazzjonijiet avversi u t-tossiċità 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) žiedet l-esponent (AUC) ta' midazolam mogħti fil-vini (0.05 mg/kg) bi 83 %. Fi studju

ieħor b'voluntiera b'saħħithom, l-ghoti ta' doži ripetuti tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem) żied is-Cmax u l-AUC ta' midazolam mogħti fil-vini (doža 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-Cmax 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-Cmax u l-AUC ta' midazolam orali (doža 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 sīgħat għal 8-10 sīgħat meta nghata fl-istess hin.

Minħabba r-riskju ta' sedazzjoni mtawla, huwa rakkomandat li jiġu kkunsidrati aġġustamenti fid-doža meta posaconazole jingħata fl-istess hin 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-tossiċità relatati mal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju waqt l-ghoti fl-istess hin ma' posaconazole. Jista' jkun meħtieġ aġġustamento fid-doža tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju.

Digoxin

L-ghoti ta' azoles oħra ġie assoċjat ma' židiet 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-konċentrazzjoni tal-glucose naqsu f'xi voluntiera b'saħħithom meta glipizide ngħata fl-istess hin ma' posaconazole. Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni tal-glucose f'pazjenti diabetici.

Aċidu all-trans retinojku (ATRA) jew tretinoin

Peress li ATRA hija metabolizzata mill-enzimi epatici CYP450, b'mod partikolari CYP3A4, l-ghoti tat-nejn flimkien b'posaconazole, li huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4, jista' jwassal għal esponent akbar għal tretinoin li jirriżulta f'żieda fit-tossiċità (speċjalment iperkalċemija). Il-livelli ta' calcium tas-serum għandhom jiġu mmonitorjati u, jekk meħtieġ, aġġustamento xierqa fid-doža ta' tretinoin għandhom jiġu kkunsidrati matul il-kura b'posaconazole, u matul il-jiem ta' wara l-kura.

Venetoclax

Meta mqabbel ma' ventoclax 400 mg mogħti waħdu, l-ghoti fl-istess hin ta' 300 mg posaconazole, inibitura qawwi ta' CYP3A, flimkien ma' ventoclax 50 mg u 100 mg għal 7 ijiem fi 12-il pazjent, Venetoclax, żidet venetoclax C_{max} għal 1.6 darbiet u 1.9 darbiet, u AUC għal 1.9 darbiet u 2.4 darbiet, rispettivament. (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).

Irreferi għall-SmPC ta' venetoclax.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġi

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' posaconazole f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tessiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Muxx 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.

Treddigħ

Posaconazole jitneħħha fil-ħalib ta' firien li jkunu qed ireddgħu (ara sezzjoni 5.3). It-tnejħħija ta' posaconazole fil-ħalib tas-sider tal-bniedem ma ġietx investigata. It-treddigħ 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'doža 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 irappurtati certi reazzjonijiet avversi (eż. sturdament, ngħas, 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 principalment minn studji bis-suspensjoni orali.

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

Pilloli ta' posaconazole

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

Is-sigurtà ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u posaconazole pillola ġiet ivvalutata f' 288 pazjent irregistratori fi studju kliniku ta' aspergilloži li minnhom 161 pazjent irċivew il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u 127 pazjent irċivew 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 oħla minn dak osservat bis-suspensjoni orali.

Is-sigurtà tal-pilloli ta' posaconazole kienet valutata f' 230 pazjent irregistratori fl-istudju kliniku pivitali. Il-pazjenti kienu rregistratori 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 malinniematologiči, newropenja wara kimoterapija, GVHD, u wara HSCT. It-terapija b'posaconazole ngħatat għal perjodu medjan ta' 28 ġurnata. Għoxrin pazjent irċevew doża ta' 200 mg kuljum u 210 pazjenti rċevew doża ta' 300 mg kuljum (wara dožaġġ darbejn kuljum f'Jum 1 f'kull grupp).

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

Lista f'tabbera tar-reazzjonijiet avversi

Fi ħdan is-sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkti taħt l-intestaturi tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); 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 ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-ġisem u l-frekwenza rrappurtati fl-istudji klinici u/jew užu wara t-tqegħid fis-suq *

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni: Mhux komuni:	newtropenja tromboċitopenia, lewkopenja, anemija, eżinofilja, limfadenopatija, infart fil-milsa
Rari:	sindromu hemolitiku uremiku, purpura trombotika tromboċitopenika, panċitopenja, koagulopatija, emorragġija
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. psewdoaldosteronizmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutriżjoni	
Komuni: Mhux komuni:	skwilibriju fl-elettroliti, anoressija, nuqqas ta' aptit, ipokalemija, ipomanjesimja iperġliċemija, ipogliċemija
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni: Rari:	ħolm stramb, stat konfużjonali, disturb fl-irqad disturb psikotiku, dipressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni: Mhux komuni: Rari:	parasteżja, sturdament, ngħas, uġiġi ta' ras, disgewżja aċċessjonijiet, newropatija, ipoesteżja, tregħid, afasja, insomnija incident cerebrovaskulari, enċefalopatija, newropatija periferali, sinkope
Disturbi fl-ghajnejn	
Mhux komuni: Rari:	vista mċajpra, fotofobia, 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 jezda, takikardija <i>torsade de pointes</i> , mewt f'daqqa, takikardija ventrikulari, arrest kardjo-respiratorju, insuffiċjenza kardijaka, infart maiokardiaku
Disturbi vaskulari	
Komuni: Mhux komuni: Rari:	pressjoni għolja pressjoni baxxa, vaskulite emboliżmu pulmonari, trombozi fil-vini fondi
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	
Mhux komuni: Rari:	sogħla, epistassi, sulluzzu, kongestjoni nażali, uġiġi plewritiku, takipnea ipertensjoni pulmonari, pulmonite fl-interstizzju, infezzjoni fil-pulmuni

Disturbi gastro-intestinali	
Komuni Ħafna	tqallih
Komuni:	rimettar, uġiġħ addominali, dijarea, dispepsja, ħalq xott, gass fl-istonku, stitikezza, skumdità anorettali
Mhux komuni:	pankreatite, nefha addominali, enterite, skonfort epigastriku, tifwiq, mard ta' rifluss gastroesofageali, edima fil-ħalq emorragija gastrointestinali, iljus
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	testijiet tal-funzjoni tal-fwied jiġu għoljin (ALT jiżdied, AST jiżdied, bilirubin jiżdied, alkaline phosphatase jiżdied, GGT jiżdied)
Mhux komuni:	ħsara epatoċċulari, epatite, suffejra, epatomegalija, kolestaži, tosсиċità epatika, funzjoni epatika mhux normali
Rari:	insuffiċjenza epatika, epatite kolestatika, epatosplenomegalija, tenerezza tal-fwied, asteriks
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħbi il-ġilda	
Komuni:	raxx, prurite
Mhux komuni:	ulċeri fil-ħalq, alopecja, dermatite, eritema, petekje sindrome ta' Stevens Johnson, raxx vessikulari
Rari:	
Mhux Magħruf:	Reazzjoni ta' fotosensittivitā [§]
Disturbi muskul-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux komuni:	uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ġħonq, uġiġħ muskuloskeletaliku, uġiġħ fl-estremitajiet
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Mhux komuni:	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, krejatinina fid-demm jiżdied
Rari:	acidozi tat-tubi renali ż-żgħar, nefrite fl-interstizzju
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni:	disturbi menstruwalu
Rari:	uġiġħ fis-sider
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni:	deni (ssir taħraq), astenja, għeja
Mhux komuni:	edima, uġiġħ, degħxiet, thossok ma tiflaħx, skumdità fis-sider, intolleranza għall-mediciċini, thossok nervuż, infjammazzjoni mukosalu
Rari:	edima tal-ilsien, edima tal-wiċċi
Investigazzjonijiet	
Mhux komuni:	tibdil fil-livelli ta' mediciċini tnaqqis fil-fosfru fid-demm, raġġi x tas-sider mhux normali

* Abbaži tar-reazzjonijiet avversi osservati bis-suspensioni orali, bil-pilloli gastrorezistenti u bil-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

[§] Ara sezzjoni 4.4.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspectati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Waqt l-istudji kliniči, 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 aċċidental f'pazjent wieħed li ha 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'dijaliżi tad-demm. M'hemmx kura speċjali disponibbi f'każ ta' doża eċċessiva b'posaconazole. Tista' tiġi kkunsidrata kura ta' appogg.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikotici ghall-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-ergosintesi ta' ergosterol.

Mikrobijologija

Posaconazole ntweri 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 mikrobijologiku 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 mhuwiex 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 kliniči b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal posaconazole. Il-mekkaniżmu principali ta' rezistenza huwa l-akkwiżizzjoni ta' sostituzzjonijiet fil-proteina fil-mira, CYP51.

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

Il-valuri ECOFF għal posaconazole, li jiddistingu l-popolazzjoni li tinstab fin-natura mill-iżolati b'rezistenza akkwiżita, 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 sufficjenti biex jiġu stabbiliti breakpoints kliniči għal *Aspergillus* spp. Il-valuri ECOFF mhumiex daqs il-breakpoints kliniči.

Breakpoints

Valuri kritici għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà

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

Kombinazzjoni ma' sustanzi antifungali oħra

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

Esperjenza klinika

Sommarju tal-istudju dwar posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u pilloli f'aspergilloži invażiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' posaconazole għat-trattament ta' pazjenti b'aspergilloži invażiva kien 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-infuzjoni jew pillola mogħtija f'doża ta' 300 mg QD (BID f'Jum 1). Il-pazjenti tal-komparatur ġew ittrattati b'vericonazole (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 (vericonazole).

Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tīġi ttrattata (ITT) (l-individwi kollha li rċivew tal-inqas doża waħda tal-mediċina tal-istudju), 288 pazjent irċivew posaconazole u 287 pazjent irċivew vericonazole. Is-sett tal-analizi shiħi tal-popolazzjoni (FAS) huwa s-subett tal-individwi kollha fil-popolazzjoni ITT li ġew ikklassifikati minn aġġudikazzjoni indipendenti bhala li kelhom aspergilloži invażiva li ngħatat prova għaliha jew probabbli: 163 individwu għal posaconazole u 171 individwu għal vericonazole. Il-mortalità mill-kawżi kollha u r-rispons kliniku globali f'dawn iż-żewġ popolazzjonijiet huma ppreżentati f'Tabu 3 u 4, rispettivament.

Tabella 3. Studju 1 tat-trattament ta' aspergilloži 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 f'Jum 84	163	56 (34.4)	171	53 (31.0)	3.1% (-6.9, 13.1)

* Differenza fit-trattament aġġustata bbażata fuq il-metodu ta' Miettinen u Nurminen stratifikata skont il-fattur ta' randomizzazzjoni (riskju għal

	Posaconazole		Voriconazole		
Popolazzjoni	N	n (%)	N	n (%)	Differenza* (95 % CI)
mortalità/eżitu hažin), permezz tal-iskema ta' ppeżar ta' Cochran-Mantel-Haenszel.					

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

	Posaconazole		Voriconazole		
Popolazzjoni	N	Succcess (%)	N	Succcess (%)	Differenza* (95 % CI)
Rispons kliniku globali fl-FAS wara 6 gimħat	163	73 (44.8)	171	78 (45.6)	-0.6 % (-11.2, 10.1)
Rispons kliniku globali fl-FAS wara 12-il gimħa	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 hažin), permezz tal-iskema ta' ppeżar ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

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

L-Istudju 5615 kien studju multiċentri mhux komparativ li twettaq sabiex jiġu evalwati l-proprjetajiet farmakokinetiči, is-sigurtà, u t-tollerabbiltà tal-pillola ta' posaconazole. L-Istudju 5615 twettaq f'popolazzjoni ta' pazjenti simili għal dik studjata qabel fil-programm kliniku pivitali 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 žviluppaw jew kienu mistennija li jiżviluppaw newtropenija sinifikanti, jew 2) pazjenti li kienu għamlu HSCT u kienu qegħdin jirċievu terapija immunosoppressiva għall-prevenzjoni jew il-kura ta' GVHD. Kienu evalwati żewġ gruppi ta' doż-ġġid 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).

Ingabru kampjuni farmakokinetici 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, ingabru kampjuni farmakokinetiči mhux numerużi f'diversi jiem matul l-istat fiss qabel id-doża li jmiss (C_{min}) għal popolazzjoni akbar ta' pazjenti. Fuq il-baži tal-konċentrazzjonijiet C_{min}, setgħet tiġi kkalkulata konċentrazzjoni medja (Cav) imbassra għal 186 pazjent mogħtija 300 mg. L-analiżi farmakokinetika f'pazjenti ta' Cav sabet li 81 % tal-pazjenti kkurati bid-doża ta' 300 mg darba kuljum kisbu Cav imbassra fl-istat fiss bejn 500-2,500 ng/mL. Pazjent wieħed (< 1%) kellu Cav imbassra taħt 500 ng/mL u 19 % tal-pazjenti kellhom Cav imbassra 'l fuq minn 2,500 ng/mL. Il-pazjenti kisbu Cav medja mbassra fi stat fiss ta' 1,970 ng/mL.

F'Tabella 5 jidher tqabbil tal-esponenti (Cav) wara l-ghoti tal-pillola ta' posaconazole u s-suspensjoni orali ta' posaconazole b'doži terapewtiċi fil-pazjenti deskrittivi bħala analiżi tal-quartile. L-esponenti wara l-ghoti tal-pillola huma ġeneralment oħla minn, iżda jirkbu fuq, l-esponenti wara l-ghoti tas-suspensjoni orali ta' posaconazole.

Tabella 5. Analizi tal-quartile tas-Cav tal-istudji pivitali 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-Newtropenija Studju 1899	Kura - Aspergilloži 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-ishtar) imbagħad 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 irċeew 200 mg darba kuljum (Jum 1 200 mg darbtejn kuljum)

Sommarju tal-istudji bis-suspensjoni orali ta' posaconazole

Aspergilloži invażiva

800 mg/jum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole f'dozi maqsuma ġew evalwati għall-kura ta' aspergilloži invażiva f'pazjenti b'mard li kien refrattorju għal amphotericin B (inkluži 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 kliniči kienu mqabbla ma' dawk fi 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 ħin u fl-istess postijiet bhall-pazjenti kkurati b'posaconazole. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' aspergilloži kienu meqjusa li huma refrattorji għat-terapija precedenti kemm fil- grupp li ha posaconazole (88 %) kif ukoll fil-grupp ta' kontroll estern (79 %).

Kif jidher f'Tabbera 6, rispons b'suċċess (fejqan shiħi jew parpjali) 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'attenżjoni.

Tabbera 6. Effikaċċja globali tas-suspensjoni orali ta' posaconazole fi tmiem il-kura għall-aspergilloži 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-Ispeċċi		
Kollha kkonfermati b'mod mikologiku <i>Aspergillus spp.</i> ²	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

² Tinkludi speċi oħrajn anqas komuni jew speċi mhux magħrufa

Fusarium spp.

11 minn 24 pazjent li kellhom fusarjoži 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 infel-żonijiet refrattorji għal amphotericin B jew itraconazole, seba' pazjenti kienu kklassifikati bħala li wrew rispons.

Kromoblastomikoži/Micetoma

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. Hamsa minn dawn il-pazjenti kellhom kromblastomikożi minħabba *Fonsecaea pedrosoi* u 4 kellhom miċetoma, l-aktar minħabba spēci ta' *Madurella*.

Kokkidajojdomikożi

11 minn 16-il pazjent kienu kkurati b'success (fi tniem il-kura kellhom fejqan shiħ jew parzjali mis-sinjali u s-sintomi li kien hemm fil-linja baži) 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 Invaživi (IFIs) (Studji 316 u 1899)

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

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'rīċevituri ta' trapjant ta' ġelloli staminali ematopojetiċi alloġenici li kellhom mard tal-impjant kontra l-host (GVHD). L-endpoint primarju tal-effikacċja kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probablli 16-il ġimgħa wara l-għażla aleatorja kif determinati minn bord ta' esperti esterni indipendenti, blinded. Endpoint sekondarju importanti kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probablli matul il-perjodu tal-kura (l-ewwel doža sal-aħħar doža tal-prodott medicinali studjat + 7 ijiem). Il-maġgoranza (377/600, [63 %]) tal-pazjenti inkluži 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 newtropeniċi li kienu qegħdin jirċievu kimoterapija čitotossika għal lewkimja majelogenuża akuta jew sindromi majelodisplastiċi. L-endpoint primarju tal-effikacċja kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probablli kif determinati minn bord ta' esperti esterni indipendenti, blinded matul il-perjodu tal-kura. Endpoint sekondarju importanti kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probablli 100 jum wara l-għażla aleatorja. Id-dijanjosi ġidha ta' lewkimja majelogenuża 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-aspergilloži kienet l-aktar infezzjoni komuni li žviluppat. Ara Tabella 7 u 8 għar-riżultati miż-żewġ studji. Kien hemm anqas infezzjonijiet ta' *Aspergillus* li žviluppow f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu profilassi b'posaconazole meta mqabbel mal-pazjenti ta' kontroll.

Tabella 7. Rizultati mill-istudji kliniči dwar il-profilassi ta' Infezzjonijiet Fungali Invaživi

Studju	Suspensjoni orali ta' posaconazole	Kontroll ^a	Valur-P
Proporzione (%) ta' pazjenti b'IFIs ippruvati/probablli			
Periodu fuu il-kura^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0.0038
Periodu 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 doža tal-prodott medicinali studjat u sebat ijiem aktar; fl-Istudju 316 dan kien il-perjodu mill-ewwel doža sal-aħħar doža tal-prodott medicinali 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 baži sa 111-il jum wara l-linja baži.

d: Kollha magħżula b'mod aleatorju

e: Kollha kkurati

Tabella 8. Riżultati mill-istudji kliniči dwar il-profilassi ta' Infezzjonijiet Fungali Invaživi

Studju	Suspensjoni orali ta' posaconazole	Kontroll ^a
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'Aspergilloži ppruvata/probablli		
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 medicinali studjat u 7 ijiem aktar; fi Studju 316 dan kien il-perjodu mill-ewwel doża sal-aħħar doża tal-prodott medicinali 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-baži tal-istimi ta' Kaplan-Meier, il- probabbiltà ta' sopravivenza sa jum 100 wara l-għażla aleatorja, kienet konsiderevolment oħla għar-riċevituri ta' posaconazole; dan il-benefiċċju ta' sopravivenza ntwerha meta l-analizi 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 ħa POS (4/301) meta mqabbel mal-grupp li ħa 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-infuzjoni u pillola 300 mg/jum (BID f'Jum 1 segwita minn QD wara dan) fl-istudju ta' trattament ta' aspergilloži invażiva.

Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' posaconazole (Posaconazole gastro-reżistenti trab u solvent għal suspensijsi orali; Posaconazole konċentrat għal soluzzjoni ghall-infuzjoni) 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 sejjoni 5.2). L-ebda sinjal ġdid ta' sigurtà assoċċiat mal-użu ta' posaconazole f'pazjenti pedjatriċi ma ġie ddeterminat fl-istudji pedjatriċi (ara sejjoni 4.8).

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

Ma hemm l-ebda *data disponibbli*.

Evalwazzjoni tal-elettrokardjogrammi

Hafna ECGs imqabbla bil-ħin, li ngabru fuq perjodu ta' 12-il siegħa, kieni miksuba qabel u waqt l-ghoti tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (400 mg darbejn kuljum ma' ikliet b'kontenut għoli ta' xaham) 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 baži.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Relazzjonijiet farmakokinetici / farmakodinamiċi

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

Assorbiment

Il-pilloli ta' posaconazole jiġu assorbi b'ħin medjan Tmax ta' 4 sa 5 sigħat u juri farmakokinetici proporzjonali mad-doża wara li jingħataw doża waħda jew hafna doži sa 300 mg.

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

Il-koncentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plasma wara l-ghoti tal-pilloli ta' posaconazole jistgħu jiżdiedu 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 hafna mal-proteini (> 98 %), l-aktar mal-albumina tas-serum.

Bijotrasformazzjoni

Posaconazole m'għandux metaboliti principali li jiċċirkolaw u l-koncentrazzjonijiet tiegħu mhumiex probabbli li jiġi mibdula minn inibituri tal-enzimi CYP450. Mill-metaboliti li jiċċirkolaw, il-maġġoranza huma konjugati tal-glucuronide ta' posaconazole filwaqt li kieni 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 jitneħħha bil-mod b'half-life ($t_{1/2}$) medja ta' 29 siegħa (medda 26 sa 31 siegħa) u tnejħiha apparenti medja li tvarja minn 7.5 sa 11 L/siegħa. Wara l-ghoti ta' ¹⁴C-posaconazole, ir-radjuattività kienet irkuprata principally fl-ippurgar (77 % tad-doża radjutikkettata) bl-akbar komponent ikun il-kompost originali (66 % tad-doża radjutikkettata). It-tnejħiha mill-kliewi hija mezz ta' eliminazzjoni minuri, b'14 % tad-doża radjutikkettata jitneħħha fl-awrina (< 0.2 % tad-doża radjutikkettata jkun il-kompost originali). Il-koncentrazzjonijiet fissi fil-plażma jinkisbu sa Jum 6 bid-doża ta' 300 mg (darba kuljum wara loading dose darbejn kuljum f'Jum 1).

Farmakokinetika f'popolazzjoni speċjali

Abbaži ta' mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni li evalwa l-farmakokinetika ta' posaconazole, ġew imbassra koncentrazzjonijiet tal-plażma fi stat fiss f'pazjenti li nghataw posaconazole konċentrat għal soluzzjoni ghall-infużjoni jew pilloli 300 mg darba kuljum wara loading dose darbejn kuljum f'Jum 1 għat-trattament

ta' aspergilloži invaživa u profilassi ta' infelizzjonijiet fungali invaživi.

Tabella 9. Konċentrazzjonijiet medjani fil-plažma fi stat fiss ta' posaconazole mbassra tal-popolazzjoni (l-10 perċentil, id-90 perċentil) f'pazjenti wara għoti ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni 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' Aspergilloži Invaživa	1,780 (879; 3,540)	1,490 (663; 3,230)
Konċentrat għal Soluzzjoni għall-Infuzjoni	Profilassi	1,890 (1,100; 3,150)	1,500 (745; 2,660)
	Trattament ta' Aspergilloži Invaživa	2,240 (1,230; 4,160)	1,780 (874; 3,620)

L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' posaconazole fil-pazjenti tissuġgerixxi 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 għoti ta' 800 mg kuljum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole bħala doża maqsuma għall-kura ta' infelizzjonijiet fungali invaživi, il-medja tal-konċentrazzjonijiet minimi fil-plažma 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 komparabbi bejn ghaxar adolexxenti (13-17-il sena) għas-Cav miksub fl-adulti (≥ 18 -il sena).

Sess

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

Anzjani

Ma kinux osservati differenzi globali fis-sigurtà bejn il-pazjenti anzjani u l-pazjenti iż-ġie fl-irġiel. Il-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u pilloli jindika li t-tnejħiha ta' posaconazole hija relatata mal-ġebla. Is-C_{av} ta' posaconazole ġeneralment huwa komparabbi bejn pazjenti żgħar fl-irġiel u dawk anzjani (età ta' ≥ 65 sena); madankollu, is-C_{av} jiż-żid bi 11 % fil-pazjenti anzjani hafna (≥ 80 sena). Għalhekk, huwa ssuġġerit li l-pazjenti anzjani hafna (≥ 80 sena) jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti avversi.

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

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

Razza

M'hemmx dejta suffiċċenti bejn razex 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 ghall-iżvilupp ta' infezzjonijiet fungali f'pazjenti li jiżnu aktar minn 120 kg.

Indeboliment tal-kliewi

Wara l-ghoti ta' doža waħda tas-suspensijni orali ta' posaconazole, ma kien hemm l-ebda effett ta' indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole; għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doža. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($n=6$, $Cl_{cr} < 20 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$), l-AUC ta' posaconazole kien varjabbli ħafna [> 96 % CV (koeffiċċient 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 rakkommandat l-ebda aġġustament fid-doža. Posaconazole ma jitneħħiex b'dijaliżi tad-demm.

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

Indeboliment tal-fwied

Wara doža orali waħda ta' 400 mg suspensijni 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 oħla meta mqabbha ma' dik għall-individwi ta' kontroll imqabbha b'funzjoni tal-fwied normali. Ma kinux stabbiliti konċentrazzjonijiet mhux marbuta u ma jistax jiġi eskuż li hemm żieda akbar fl-esponimenti 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 rakkommandat l-ebda aġġustament fid-doža għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif sa sever iżda hija rakkomandata kawtela minħabba l-potenzjal ta' esponimenti akbar tal-plażma.

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

5.3 Tagħrif 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 dehru effetti relatati mal-inibizzjoni tas-sintesi tal-ormoni steroidali. Kienu osservati effetti soppressivi adrenali fi studji dwar l-effett tossiku fil-firien u l-klieb b'esponimenti daqs jew akbar minn dawk miksuba b'doži terapewtiċi fil-bnedmin.

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

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

Ma dehrux effetti fuq l-elettrokardjogrammi, inklużi l-intervalli QT u QTc, fi studju dwar ta' sigurtà farmakologika 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'esponimenti sistemici ta' 2.1 darbiet akbar minn dak miksub b'mod terapewtiku. Dehru żidiet fil-pressjonijiet tad-demm sistoliċi u arterjali (sa 29 mm-Hg) fil-firien u x-xadini b'esponimenti sistemici ta' 2.1 darbiet u 8.5 darbiet akbar, rispettivament, minn dawk miksuba bid-doži 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'doži terapewtiči fil-bnedmin, posaconazole kkawża varjazzjonijiet u malformazzjonijiet skeletali, distoċja, żieda fit-tul tat-tqala, tnaqqis fid-daqs medju tal-frieh u tas-sopravivenza wara t-tweliid. Fil-fniek, posaconazole kien embrijotossiku b'espontamenti akbar minn dawk miksuba b'doži terapewtiči. Kif deher b'sustanzi antifungali azole oħra, dawn l-effetti fuq ir-riproduzzjoni kienu meqjusa li huma minħabba effett fuq l-isterojdoġenesi b'rabta mal-kura.

Posaconazole ma kellux 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 ħafna (klieb minn età ta' ġimħtejn sa 8 ġimgħat ingħataw doži), ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' tkabbir fil-ventrikolu tal-moħħ f'annimali ittrattati meta mqabbel ma' annimali ta' kontroll konkurrenti. Ma ġiet 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 anomalitā newroloġika, fl-imġiba jew fl-iżvilupp fil-klieb b'din is-sejba, u sejba simili fil-moħħ ma ġietx osservata, la bl-ġħoti ta' posaconazole lill-klieb ta' età żgħira (f'etajiet ta' bejn 4 ijiem u 9 xhur) u lanqas bl-ġħoti ġol-vina ta' posaconazole lill-klieb ta' età żgħira (f'etajiet ta' bejn 10 ġimgħat u 23 ġimgħha). L-importanza klinika ta' din is-sejba mhijiex magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

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 applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediciinali

3 sentejn

6.4 Prekawzjonijiet specjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediciinali m'għandux bżonn ħażna specjali.

6.5 In-natura u tal-kontenit u ta' dak li hemm go 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 specjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda ġtiġijiet 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/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Lulju, 2019
Data tal-aħħar tiġid: 09 ta' April 2024

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>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi għall-hruġ 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. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, IL-POLONJA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Posaconazole Accord 100 mg pilloli gastro-rezistenti
posaconazole

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

Kull pillola gastro-rezistenti fiha 100 mg of posaconazole.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTKA U KONTENUT

24 pillola gastro-rezistenti
96 pillola gastro-rezistenti

24 x 1 pillola gastro-rezistenti
96 x 1 pillola gastro-rezistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

Posaconazole suspensijni orali u pilloli MHUMIEX interkambjablli.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHA ŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZAZZJONI 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-AWTORIZAZZJONI 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. KLASIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

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-DOŽA MTAQQBA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Posaconazole Accord 100 mg pilloli gastro-režistenti

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZZA

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 MEDICINALI

Posaconazole Accord 100 mg pilloli gastro-rezistenti
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' tagħrif: Informazzjoni ghall-utent

Posaconazole Accord 100 mg pilloli gastro-rezistenti posaconazole

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' ta' taqrab.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Posaconazole Accord u għalxiex jintuża

Posaconazole Accord fih mediċina msejħa posaconazole. Huwa jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejħa "antifungali". Jintuża għall-prevenzjoni u l-kura ta' bosta infezzjonijiet fungali differenti.

Din il-mediċina taħdem billi toqtol jew twaqqaqf it-tkabbir ta' certi tipi ta' fungi li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet.

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

Posaconazole Accord jista' jintuża 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 tjiebu matul it-trattament bil-mediċini antifungali amphotericin B jew itraconazole jew meta dawn il-mediċini kellhom jitwaqqfu;
- infezzjonijiet ikkawżati minn fungi tal-familja *Fusarium* li ma jkunux tjiebu waqt kura b'amphotericin B jew meta amphotericin B kelli jitwaqqaf;
- infezzjonijiet ikkawżati minn fungi li jikkawżaw il-kundizzjonijiet magħrufa bhala "kromoblastomikozi" u "miċetoma" li ma jkunux tjiebu waqt kura b'itraconazole jew meta itraconazole kelli jitwaqqaf;
- infezzjonijiet ikkawżati minn fungu msejjah *Coccidioides* li ma jkunux tjiebu waqt kura b'wieħed jew aktar minn amphotericin B, itraconazole jew fluconazole jew meta dawn il-mediċini kellhom jitwaqqfu.

Din il-mediċina tista' tintuża 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 dghajfa minħabba kimoterapija għal "lewkimja majelōġenuża akuta" (AML) jew "sindromi "majelodisplastiċi" (MDS)
- pazjenti li jkunu qiegħdin jieħdu "terapija immunosoppressiva f'doża għolja" wara "trapjant ta' ċcelloli staminali ematopojetiċi" (HSCT).

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

Tiħux Posaconazole Accord

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

Tiħux Posaconazole Accord jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ġert, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Posaconazole Accord.

Ara “Mediċini oħra u Posaconazole Accord” hawn isfel għal aktar informazzjoni, inkluża informazzjoni dwar mediċini oħra li jistgħu jinteragixxu ma’ Posaconazole Accord.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Posaconazole Accord jekk inti

- kellek reazzjoni allergika għal xi mediċina antifungali oħra bħal ketoconazole, fluconazole, itraconazole jew voriconazole.
- għandek jew xi darba kellek problemi fil-fwied. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demm waqt li tkun qiegħed tieħu din il-mediċina.
- jaqbduk dijarea jew rimettar severi, billi dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jillimitaw l-effikaċċa ta' din il-mediċina.
- għandek traċċat tar-ritmu tal-qalb abnormali (ECG) li juri problema msejħha intervall QTc twil
- għandek dghufija fil-muskolu tal-qalb jew insuffiċjenza tal-qalb
- għandek taħbita tal-qalb bil-mod ħafna
- għandek disturb fir-ritmu tal-qalb
- għandek kwalunkwe problema bil-livelli tal-potassju, manjeżju jew kalċju fid-demm tiegħek.
- qed tieħu vincristine, vinblastine u “alkalojdi vinka” oħra (mediċini li jintużaw biex jikkuraw il-kanċer).
- qed tieħu venetoclax (mediċina li tintuża biex tikkura l-kanċer).

Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ġert), kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Posaconazole Accord.

Jekk jaqbduk dijarea jew rimettar severi (tkun ma tiflaħx) waqt li tkun qed tieħu Posaconazole Accord, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek mill-ewwel, billi dan jiġi jwara jwaqqfu milli jahdem tajjeb. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

Għandek tevita l-espożizzjoni għax-xemx waqt li tkun qed tiġi ttrattat. Huwa importanti li tgħalli ż-żoni tal-ġilda esposti għax-xemx bi ħwejjeg protettivi u tuża protezzjoni mix-xemx b'fattur ta' protezzjoni mix-xemx (SPF) għoli, peress li tista' sseħħi sensittività akbar tal-ġilda għar-raġġi UV tax-xemx.

Tfal

Posaconazole Accord m'għandux jingħata lil tfal iż-ġħar minn sentejn.

Mediċini oħra u Posaconazole Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Tiħux Posaconazole Accord jekk qiegħed tieħu xi wahda 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' jžid l-ammont ta' dawn il-mediċini fid-demm li jista' jwassal għal bidliet serji ħafna fir-ritmu tal-qalb tiegħek.

- kwalunkwe medicina li fiha "alkalojdi tal-ergotina" bħal ergotamine jew dihydroergotamine li jintużaw għall-kura tal-emigranji. Posaconazole Accord jista' jžid l-ammont ta' dawn il-mediċini fid-demm li jista' jwassal għal tnaqqis sever fil-fluss tad-demm lejn is-swaba' ta' jdejk 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 cert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Mediċini oħra

Hares 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 jgorru riskju ta' problemi fir-ritmu, li jistgħu jkunu akbar meta jittieħdu flimkien ma' Posaconazole Accord. Jekk jogħġibok ara li tħid 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' certi infezzjonijiet). Jekk digħi qiegħed tieħu rifabutin, ikollok bżonn test tad-demm u trid toqghod attent għal xi effetti sekondarji possibbi 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.
- flucloxacillin (antibiotiku użat kontra infezzjonijiet batteriči).

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' certi infezzjonijiet)
- mediċini li jintużaw għall-kura tal-HIV imsejha inibituri tal-protease (fosthom 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 "sulfonylureas" oħra (jintużaw għall-kura ta' livelli għoljin taz-zokkor fid-demm)
- aċċidu all-trans retinojku (ATRA), imsejjah ukoll tretinoin (użat għall-kura ta' certi kanċers tad-demm).

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

Tqala u treddiġħ

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 kontraċċejjoni 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 minħabba li ammonti żgħar jistgħu jgħaddu għal-ġol- halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossox stordut, bin-nghas, jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tieħu Posaconazole Accord, li jistgħu jaġeffaw il-ħila tiegħek biex issuq jew tuża għoddha jew magni. Jekk dan isehħ, m'għandekx issuq jew tuża għoddha 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-ispiżjar tiegħek minħabba li dan jista' jirriżulta f'nuqqas ta' effikaċċa jew żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi.

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żarr tat-tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

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

It-tul tal-kura jista' jiddeppendi 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-regim tal-kura tiegħek.

Kif tieħu din il-mediċina

- Ibla' 1-pillola shiħa ma' ffit ilma.
- M'għandekx tfarrak, tomghod, tkisser jew tholl il-pillola.
- Il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Jekk tieħu Posaconazole Accord aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Posaconazole Accord

- Jekk tinsa tieħu doža, ħudha malli tiftakar.
- Madankollu, jekk ikun wasal il-ħin għad-doża tiegħek li jmiss, aqbeż id-doża li nsejt tieħu u mur lura għall-iskeda tiegħek normali.

- M'għandekx tieħu doža doppja biex tpatti għal kull doža li tkun insejt tieħu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek mill-ewwel jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji – jista' jkollok bżonn kura medika urġenti:

- nawsja jew rimettar (tkun imdardar jew tirremetti), dijarea
- sinjali ta' problemi fil-fwied – dawn jinkludu sfura fil-ġilda jew fl-abjad tal-ghajnejn, awrina skura jew ippurgar ċar mhux normali, thossox ma tiflahx għall-ebda raġuni, problemi fl-istonku, telf tal-appti jew għeja jew dgħufija mhux tas-soltu, żieda fl-enzimi tal-fwied li tidher fit-testijiet tad-demm
- reazzjoni allerġika

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 10 persuni

- bidla fil-livell tal-melħ fid-demm tiegħek li tidher fit-testijiet tad-demm - is-sinjali jinkludu sensazzjoni ta' konfużjoni jew dgħufija
- sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda, bħal tirzih, tnemnim, ħakk, tkexkix, tingiż jew ħruq uġiġi ta' ras
- livelli baxxi ta' potassju – li jidhru fit-testijiet tad-demm
- livelli baxxi ta' manjeżju – li jidhru fit-testijiet tad-demm
- pressjoni tad-demm għolja
- telf tal-appti, uġiġi fl-istonku jew stonku mqalleb, gass, ħalq xott, bidliet fit-togħma ħruq ta' stonku (sensazzjoni ta' ħruq fis-sider li titla' sal-gerżuma)
- livelli baxxi ta' "newtrophili" - tip ta' ċelloli bojod tad-demm (newtropenja) – dan jista' jagħmle aktar probabbli li jaqbduk infel-żonijiet u jidhru fit-testijiet tad-demm
- deni
- sensazzjoni ta' dgħufija, sturdament, għeja jew nghas
- raxx
- ħakk
- stitikezza
- skonfort fir-rektum

Mhux komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 100 persuna

- anemija - is-sinjali jinkludu wgiġi ta' ras, sensazzjoni ta' għeja jew sturdament, tkun bla nifs jew tidher isfar u livell baxx ta' emoglobin li jidher fit-testijiet tad-demm
- livell baxx ta' plejtlits (tromboċiopenja) li jidher fit-testijiet tad-demm – dan jista' jwassal għal fsada
- livell baxx ta' "lewkoċiti" tip ta' ċelloli bojod tad-demm (lewkopenja) li jidher fit-testijiet tad-demm – dan jista' jagħmle aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet
- livell għoli ta' "esinofili" tip ta' ċelloli bojod tad-demm (esinofilja) – dan jista' jseħħi 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, taħbita tal-qalb bil-mod jew mgħagġla, pressjoni tad-dem ġolja jew baxxa
- pressjoni tad-dem ġolja baxxa
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) – dan jista' jikkawża wġiġħ sever fl-istonku
- interruzzjoni fil-provvista tal-ossigeno ghall-milsa (infart tal-milsa) - dan jista' jikkawża uġiġħ qawwi fl-istonku
- problemi severi fil-kliewi – is-sinjal jinkludu li tgħaddi aktar jew anqas awrina, li tkun ta' kulur differenti mis-soltu
- livelli għoljin ta' krejatinina fid-dem – murija f-testijiet tad-dem ġġidha
- sogħla, sulluzzu
- fsada mill-imnieħer
- uġiġħ sever qawwi fis-sider meta tieħu n-nifs (uġiġħ plewritiku)
- nefha tal-glandoli limfatiċi (limfadenopatija)
- tnaqqis fis-sensazzjoni ta' sensittività specjalment fuq il-ġilda tregħid
- livelli għoljin jew baxxi taz-zokkor fid-dem ġġidha
- vista mċajpra, sensittività għad-dawl
- twaqqiġħ tax-xagħar (alopecja)
- ulċeri fil-ħalq
- tertir, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- uġiġħ, uġiġħ fid-dahar jew fl-ġħonq, uġiġħ fid-dirghajn jew fir-riglejn żamma tal-ilma (edima)
- problemi mestrwali (fsada abnormali mill-vagina)
- ma tkunx tista' torqod (insomnja)
- inkapaċċità shiha jew parżjali li titkellem
- nefha fil-ħalq
- ħolm stramb, jew diffikultà biex torqod
- problemi bil-koordinazzjoni jew il-bilanc
- infjammazzjoni tal-mukuża
- imnieħer mizdud
- diffikultà biex tieħu nifs
- skumdità fis-sider
- thossok minfuħ
- nawsja ħafifa sa severa, rimettar, bugħawwieg u dijarea, normalment ikkawżati minn virus, uġiġħ fl-istonku
- titfewwaq
- thossok nervuż

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

- pulmonite – is-sinjal jinkludu qtugħi ta' nifs u produzzjoni ta' mħat imdennes
- pressjoni għolja tad-dem ġġidha u l-arterji tal-pulmuni (pressjoni għolja pulmonari) din tista' tikkawża hsara serja fil-pulmun tiegħek u f'qalbek
- problemi fid-dem ġġidha bħal tagħqid tad-dem mhux tas-soltu jew fsada fit-tul reazzjonijiet allergiċi severi, inkluż raxx miffrux bl-infafet u tqaxxix tal-ġilda
- problemi mentali bħal smiġi ta' vuċċijiet jew tara ħwejjeġ li ma jkunux hemm hass hażin
- problemi biex taħseb jew titkellem, movimenti bl-iskossi, specjalment f'id-ejk li ma tistax tikkontrollahom
- puplesja – is-sinjal jinkludu wġiġħ, dghufija, tiržiħ, jew tingiż fid-dirghajn u r-riglejn ikkollok tikka għamja jew skura fil-kamp viżiż 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 (trombożi fil-vini fil-fond) – is-sinjal jinkludu wġiġħ qawwi jew nefha fis-saqajn

- emboli fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) – is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs jew uġiġħ waqt it-teħid tan-nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren – is-sinjali jinkludu rimettar tad-demm jew tgħaddi d-demm fl-ippurgar tiegħek
- sadd fl-imsaren (ostruzzjoni intestinali) specjalment 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-appti, u bugħawwiegħi
- “sindrome uremiku emolitiku” meta jitkissru ē-ċelloli ħomor tad-demm (emolisi) li tista’ sseħħ bi jew mingħajr insuffiċjenza tal-kliewi
- “panċitopenija” livell baxx taċ-ċelloli kollha tad-demm (ċelloli ħomor u bojod tad-demm u plejtlits) li jidher fit-testijiet tad-demm
- tidnis vjola kbir fuq il-ġilda (purpura tromboċitopenika trombotika)
- nefha fil-ħalq jew fl-ilsien
- depressjoni
- vista doppja
- uġiġħ fis-sider
- glandoli adrenali li ma jaħdmux tajjeb – dan jista’ jikkawża dghħufija, għeja, telf tal-appti, tidnis tal-ġilda
- glandola pitwitarja li ma tahdimx tajjeb – dan jista’ jikkawża livelli baxxi tad-demm f’xi ormoni li jaffettwaw il-funzjoni tal-organi maskili jew femminili
- problemi fis-smiġħ
- psewoaldosteroniużmu, li jirriżulta fi pressjoni għolja tad-demm b’livell baxx ta’ potassju (jidher fit-test tad-demm)

Mhux magħruf: ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbi

- xi pazjenti rrappurtaw ukoll li ħassewhom konfuži wara li ħadu Posaconazole Accord.
- ħmura tal-ġilda.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li muwiex 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-mediċina.

5. Kif taħżeen Posaconazole Accord

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhix u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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-mediċina m’għandhiex bżonn hażna specjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħiġu 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-reżistenti 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 naha waħda u b'xejn fuq in-naħha l-oħra, u huma ppakkjati f'folja jew f'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.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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
Cipru

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

Għal kwalunkwe informazzjoni dwar din il-medicina, jekk jogħġgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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