

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Posaconazole AHCL 40 mg/mL suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Dan il-prodott medikinali fih madwar 1.75 g ta' glucose għal kull 5 mL ta' suspensjoni.
Dan il-prodott medikinali fih sa 5.2 mg ta' propylene glycol (E1520) għal kull 5 mL ta' suspensjoni.
Dan il-prodott medikinali fih 11.4 mg ta' sodium benzoate (E211) f'kull 5 mL ta' suspensjoni.
Dan il-prodott medikinali fih sa 0.114 mg ta' benzoic acid (E210) f'kull 5 mL ta' suspensjoni.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni orali

Suspensjoni bajda għal bajda fl-isfar li tiċċirkola b'mod ħieles

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

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

jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw infezzjonijiet ta' mard tal-fungu invażivi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

In-non-interkambjalità bejn Posaconazole AHCL suspensjoni orali u posaconazole pilloli jew posaconazole trab u solvent gastro-reżistenti għal suspensjoni orali.

Posaconazole suspensjoni orali huwa maħsub għall-popolazzjoni adulta (≥ 18 -il sena) biss.

Is-suspensjoni orali ma għandhiex tiġi inter-skambjata mal-pillola jew mat-trab u s-solvent gastro-reżistenti għal suspensjoni orali minhabba d-differenzi fil-frekwenza ta' dożaġġ, għoti mal-ikel u l-konċentrazzjoni tal- medikina fil-plażma milhuqa. Għaldaqstant, segwi r-rakkomandazzjonijiet tad-doża speċifiċi għal kull formulazzjoni.

Požoloġija

Posaconazole huwa disponibbli wkoll bħala 100 mg pilloli gastro-reżistenti, 300 mg ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u 300 mg trab u solvent gastro-reżistenti għal suspensjoni orali. Posaconazole pilloli generalment jipprovdu esponimenti tal-medikina fil-plasma li huma oġġa minn posaconazole suspensjoni orali kemm waqt is-sawm kif ukoll le. Għaldaqstant, il-pilloli huma l-formulazzjoni preferuta mis-suspensjoni orali sabiex jiġu ottimizzati l-konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Id-doża rakkomandata tidher f'Tabella 1.

Tabella 1. Doża rakkomandata fl-adulti skont l-indikazzjoni.

Indikazzjoni	Doża u tul tat-terapija (ara sezzjoni 5.2)
Infezzjonijiet fungali invażivi refrattarji (IFI)/pazjenti b'IFI li ma jifilhux għat-terapija tal-ewwel għażla	200 mg (5 mL) erba' darbiet kuljum. Mod ieħor, pazjenti li jistgħu jittoleraw l-ikel jew suppliment nutrizzjonali jistgħu jieħdu 400 mg (10 mL) darbtejn kuljum waqt jew eżattament wara ikla, jew suppliment nutrizzjonali. It-terapija għandha ddum skont is-severità tal-infezzjoni li jkun hemm, irkupru minn sopressjoni tas-sistema immuni u r-rispons kliniku.
Kandidiżi Orofaringjali	Doża ta' tagħbiġa ta' 200 mg (5 mL) darba kuljum fl-ewwel jum, imbagħad 100 mg (2.5 mL) darba kuljum għal 13-il ġurnata. Kull doża ta' Posaconazole AHCL għandha tingħata waqt jew eżattament wara ikla, jew suppliment nutrizzjonali f'pazjenti li ma jistgħux iżommu ikel sabiex jgħin għall-assorbiment orali u jiżgura esponiment xieraq.
Profilassi ta' infezzjonijiet fungali invażivi	200 mg (5 mL) tliet darbiet kuljum. Kull doża ta' Posaconazole AHCL għandha tingħata waqt jew eżattament wara ikla, jew suppliment nutrizzjonali f'pazjenti li ma jistgħux iżommu ikel sabiex jgħin għall-assorbiment orali u jiżgura esponiment xieraq. It-terapija għadha ddum skont l-irkupru min-newtopenja jew l-immunosoppressjoni. Għal pazjenti b'sindromi ta' lewkimja majeloġenuża jew majelodisplastika, profilassi b'Posaconazole AHCL għandha tibda hafna granet qabel ma tkun mistennija li tfeġġ in-newtopenja u titkompla għal 7 ijiem wara li l-għadd tan-newtrofili jitla' fuq il- 500 ċellula kull mm ³ .

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

Dejta limitata fuq l-effett tal-indeboliment epatiku (inkluża klassifika Child-Pugh C tal-marda kronika tal-fwied) fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole turi żieda fl-esponiment tal-plażma meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni epatika normali, iżda ma jindikawx li hemm bżonn tibdil tad-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Hija rakkomandata l-kawtela minhabba li jista' jkun hemm espożizzjoni oghla fil-plażma.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' posaconazole suspensjoni orali għadhom ma ġewx determinati fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata. Żewġ formulazzjonijiet orali oħra, posaconazole gastro-reżistenti trab u solvent għal suspensjoni orali u pilloli posaconazole, huma disponibbli għall-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

Is-suspensjoni orali għandha tithawwad sew qabel l-użu. Fliexken li juru xi disturb li jidher għandhom jithawdu sew għal minimu ta' 10 sekondi. Formulazzjonijiet oħra li fihom posaconazole huma disponibbli fis-suq għall-użu fit-trattament primarju tal-aspergilosis invażiva.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

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

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

L-għotja flimkien matul il-fażi tal-bidu u tat-titrazzjoni tad-doża ta' venetoclax f'pazjenti b'Lewkimja Limfoċitika Kronika (CLL — Chronic Lymphocytic Leukaemia) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

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

Tossiċità epatika

Reazzjonijiet epatiċi (eż. żidiet ħfief għal moderati fl-ALT, AST, alkaline phosphatase, bilirubin totali u/jew epatite klinika) kienu rrapportati waqt kura b'posaconazole. Testijiet għoljin tal-funzjoni tal- fwied kienu fil-parti l-kbira reversibbli malli twaqqfet it-terapija u f'xi każijiet it-

testijiet reġġu lura għan-normal mingħajr ma twaqqfet it-terapija. Rarament, reazzjonijiet epatiċi aktar severi li wasslu għall-mewt kienu rrapportati. Posaconazole għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku minhabba esperjenza klinika limitata u l-possibilità li l-livelli fil-plażma jkunu oġġla f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Monitoraġġ tal-funzjoni epatika

It-testijiet tal-fwied għandhom jiġu evalwati fil-bidu u matul il-kors ta' terapija b'posaconazole. Pazjenti li jiżviluppaw anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt terapija b'posaconazole għandhom ikunu eżaminati regolarment għall-iżvilupp ta' ħsara epatika aktar serja. L-imaniggar tal-pazjenti għandu jinkludi evalwazzjoni permezz ta' laboratorju tal-funzjoni epatika (l-aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bilirubin). It-twaqqif ta' posaconazole għandu jitqies jekk is-sinjali u s-sintomi kliniċi juru żvilupp ta' mard epatiku.

It-titwil ta' QTc

Xi azoles kienu assoċjati ma' titwil tal-intervall QTc.

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

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

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

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

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

Midazolam u benzodiazepines oħra

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

Tossiċità b'venetoclax

L-ġħoti fl-istess ħin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A, inkluż posaconazole, mas-substrat ta' CYP3A4 venetoclax, jista' jżid it-tossiċitajiet b'venetoclax, inkluż ir-riskju ta' sindrome ta' lisi tat-tumur (TLS, tumour lysis syndrome) u ta' newtopenija (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). Irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għal gwida dettaljata.

Tossiċità b'vincristine

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

Antibatterici ta' rifamycin (rifampicin, rifabutin), flucloxacillin, ċerti mediċini kontra l-

aċċessjonijiet (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone), efavirenz u cimetidine

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

Reazzjoni ta' fotosensittività

Posaconazole jista' jikkawża riskju akbar ta' reazzjoni ta' fotosensittività. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jevitaw esponiment għax-xemx matul it-trattament mingħajr protezzjoni adegwata bħal ilbies protettiv u prodotti ta' protezzjoni mix-xemx b'fattur ta' protezzjoni mix-xemx (SPF, *sun protection factor*) għoli.

Funzjoni hażina gastro-intestinali

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

Eċċipjenti

Propylene glycol

Dan il-prodott mediċinali fih sa 5.2 mg ta' propylene glycol (E1520) għal kull 5 mL ta' suspensjoni.

Sodium benzoate

Dan il-prodott mediċinali fih 11.4 mg ta' sodium benzoate (E211) f'kull 5 mL ta' suspensjoni.

Benzoic acid

Dan il-prodott mediċinali fih sa 0.114 mg ta' benzoic acid (E210) f'kull 5 mL ta' suspensjoni.

Glucose

Dan il-prodott mediċinali fih madwar 1.75 g ta' glucose għal kull 5 mL ta' suspensjoni. Pazjenti b'malassorbiment ta' glucose-galactose rari m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull 5 mL ta' suspensjoni, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

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

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq posaconazole

Posaconazole jiġi metabolizzat permezz ta' glukoronidazzjoni UDP (enzimi ta' fażi 2) u huwa sottostrat għall-effluss ta' glikoproteina-p (P-gp) *in vitro*. Għalhekk, impedituri (eż. verapamil, ciclosporin, quinidine, clarithromycin, erythromycin, eċċ.) jew indutturi (eż. rifampicin, rifabutin, xi mediċini kontra l-aċċessjonijiet, eċċ.) ta' dawn il-mezzi ta' tneħħija jistgħu jżidu jew inaqqsu il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' posaconazole rispettivament.

Flucloxacillin

Flucloxacillin (induttur ta' CYP450) jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plażma. L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u flucloxacillin għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jiegħlibx ir-riskju (ara sezzjoni 4.4).

Rifabutin

Rifabutin (300 mg darba kuljum) inaqqas is- C_{max} (l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma) u l-AUC (erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-hin) ta' posaconazole għal 57 % u 51 % rispettivament. L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u rifabutin u indutturi simili (eż. rifampicin)

għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju. Ara wkoll hawn taht dwar l-effett ta' posaconazole fuq il-livelli fil-plażma ta' rifabutin.

Efavirenz

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

Fosamprenavir

It-taħlita ta' fosamprenavir ma' posaconazole tista' twassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' posaconazole fil-plażma. Jekk ikun meħtieġ l-għoti tat-tnejn flimkien, huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib għal żvilupp ta' infezzjonijiet bil-moffa. Għoti ta' dozi ripetuti ta' fosamprenavir (700 mg darbtejn kuljum x 10 ijiem) naqqas is- C_{max} u l-AUC ta' posaconazole suspensjoni orali (200 mg darba kuljum fl-ewwel jum, 200 mg darbtejn kuljum fit-tieni jum, imbagħad 400 mg darbtejn kuljum x 8 ijiem) b'21 % u 23 %, rispettivament. L-effett ta' posaconazole fuq il-livelli ta' fosamprenavir meta fosamprenavir jingħata ma' ritonavir mhuwiex magħruf.

Phenytoin

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

Antagonisti tar-riċettur H_2 u impedituri tal-pompa tal-protoni

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' posaconazole (C_{max} u AUC) kienu mnaqqsa b'39% meta posaconazole ingħata ma' cimetidine (400 mg darbtejn kuljum) minhabba tnaqqis fl-assorbiment li jista' jkun effett sekondarju għal tnaqqis tal-aċidu gastriku. L-għotja fl-istess hin ta' posaconazole ma' antagonist tar-riċettur H_2 għandha tiġi evitata jekk ikun possibli. Bl-istess mod, l-għotja ta' 400 mg posaconazole ma' esomeprazole (40 mg kuljum) naqset il-medja tas- C_{max} u l-AUC b'46 % u 32 % rispettivament, meta imqabbel ma' dożaġġi b'400 mg posaconazole wahdu. L-għotja fl-istess hin ta' posaconazole ma' inibituri tal-pompa tal-proton għandha tiġi evitata jekk ikun possibli.

Ikel

L-assorbiment ta' posaconazole jiżdied b'mod sinifikanti bl-ikel (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

L-effetti ta' posaconazole fuq prodotti mediċinali oħrajn

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

Terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, halofantrine u quinidine (sottostrati ta' CYP3A4)
L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, halofantrine jew quinidine huwa kontra-indikat. L-użu fl-istess hin jista' jikkawża żidiet tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali, li jwasslu għal titwil tal-QTc u f'każijiet rari seħħew *torsades de pointes* (ara sezzjoni 4.3).

Alkalojdi ergot

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

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

Posaconazole jista' jżid b'mod sostanzjali l-livelli fil-plażma ta' impedituri ta' HMG-CoA reductase li huma metabolizzati minn CYP3A4. Kura b'dawn l-impedituri ta' HMG-CoA reductase għandha titwaqqaf waqt il-kura b'posaconazole għax żidiet fil-livelli kienu assoċjati ma' rabdomajelożi (ara sezzjoni 4.3).

Alkalojdi vinka

Hafna mill-alkalojdi vinka (eż., vincristine u vinblastine) huma sottostrati ta' CYP3A4. L-għoti fl-istess hin ta' antifungali azole, inkluż posaconazole b'vincristine gie assoċjati ma' reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.4). Posaconazole jista' jżid il-koncentrazzjonijiet tal-plażma tal-alkalojdi vinka li jistgħu jwasslu għal newrotossicità u reazzjonijiet avversi serji oħra. Għalhekk, halli l-antifungali azole, inkluż posaconazole, għal pazjenti li jirċievu alkalojdi vinka, inkluż vincristine, li m'għandhom l-ebda għażla ta' kura antifungali alternattiva.

Rifabutin

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

Sirolimus

L-għoti ta' dozi ripetuti ta' posaconazole suspensjoni orali (400 mg darbtejn kuljum għal 16-il jum) żiedet is- C_{max} u l-AUC ta' sirolimus (2 mg doża waħda) b'medja ta' 6.7-il darba u 8.9-il darba (medda 3.1 sa 17.5-il darba), rispettivament, f'voluntiera b'saħħithom. L-effett ta' posaconazole fuq sirolimus fil-pazjenti mhux magħruf, iżda huwa mistenni li jvarja minhabba l-esponiment varjabbli għal posaconazole fil-pazjenti. L-għotja fl-istess hin ta' posaconazole ma' sirolimus mhux rakkomandat u għandu jiġi evitat kull meta jkun possibbli. F'każ li jkun meqjus li l-għotja fl-istess hin ma jstax jiġi evitat, huwa rakkomandat li d-doża ta' sirolimus titnaqqas hafna meta tkun ser tinbeda t-terapija b'posaconazole u li jkun hemm monitoraġġ frekwenti hafna tal-koncentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' sirolimus fid-demem. Il-koncentrazzjonijiet ta' sirolimus għandhom jitkejjlu fil-mument meta jibda jingħata, waqt l-għotja fl-istess hin, u meta titwaqqaf il-kura b'posaconazole, u d-doži ta' sirolimus mibdula kif ikun xieraq. Ta' min jinnota li r-relazzjoni bejn l-aktar koncentrazzjoni baxxa ta' sirolimus u l-AUC tinbidel meta jingħata flimkien ma' posaconazole. B'hekk, il-koncentrazzjonijiet baxxi ta' sirolimus li jaqgħu fil-medda terapewtika tas-soltu jistgħu jwasslu għal livelli aktar baxxi minn dak terapewtiku. Għalhekk koncentrazzjonijiet baxxi li jaqgħu fil-parti ta' fuq tal-medda terapewtika tas-soltu għandhom jiġu mmirati u għandha tingħata attenzjoni bir-reqqa għal sinjali u sintomi kliniċi, parametri tal-laboratorju u bijopsiji tat-tessuti.

Ciclosporin

F'pazjenti b'trapjant tal-qalb li qegħdin fuq dozi fissi ta' ciclosporin, posaconazole suspensjoni orali 200 mg darba kuljum żied il-koncentrazzjonijiet ta' ciclosporin li kienu jeħtieġu tnaqqis tad-doži.

Każijiet ta' żidiet fil-livelli ta' ciclosporin li wasslu għal reazzjonijiet avversi severi, inkluża nefrotossicità u każ fatali ta' lewko-enċefalopatija, kienu rrapportati fi studji dwar l-effikaċja klinika. Meta tkun se tinbeda l-kura b'posaconazole f'pazjenti li jkunu diġa qed jirċievu ciclosporin, id-doża ta' ciclosporin għandha titnaqqas (eż. għal tlett kwarti tad-doża kurrenti). Għalhekk il-livelli ta' ciclosporin fid-demm għandhom ikunu monitorati sew waqt l-użu fl-istess hin, u meta titwaqqaf il- kura b'posaconazole, u d-doża ta' ciclosporin għandha tinbidel kif ikun meħtieġ.

Tacrolimus

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

Impedituri tal-HIV protease

Peress li l-impedituri ta' HIV protease huma sottostrati ta' CYP3A4, huwa mistenni li posaconazole jżid il-livelli fil-plażma ta' dawn l-aġenti kontra r-retrovajrus. Wara l-ġhotja fl-istess- hin ta' posaconazole suspensjoni orali (400 mg darbtejn kuljum) ma' atazanavir (300 mg darba kuljum) għal 7 ijiem f'individwi b'saħħithom is- C_{max} u l-AUC ta' atazanavir żdied b'medja ta' 2.6-il darba u 3.7-il darba (medda 1.2 sa 26-il darba), rispettivament. Wara l-ġhotja fl-istess- hin ta' posaconazole suspensjoni orali mill-ħalq (400 mg darbtejn kuljum) ma' atazanavir u ritonavir (300/100 mg darba kuljum) għal 7 ijiem f'individwi b'saħħithom is- C_{max} u l-AUC ta' atazanavir żdiedu b'medja ta' 1.5- il darba u 2.5-il darba (medda 0.9 sa 4.1-il darba), rispettivament. Iż-żieda ta' posaconazole mat- terapija b'atazanavir jew b'atazanavir ma' ritonavir kienet assoċjata ma' żidiet fil-livelli ta' bilirubin fil-plażma. Monitoraġġ frekwenti ta' reazzjonijiet avversi u tossicità relatata ma' aġenti kontra r- retrovajrus li huma sottostrati ta' CYP3A4 huwa rakkomandat meta jingħataw flimkien ma' posaconazole.

Midazolam u benzodijazepini oħrajn metabolizzati b'CYP3A4

Fi studju b'voluntiera b'saħħithom posaconazole suspensjoni orali (200 mg darba kuljum għal 10 ijiem) żied l-esponiment (AUC) ta' midazolam mogħti ġol-vina (0.05 mg/kg) bi 83 %. Fi studju ieħor b'voluntiera b'saħħithom, l-ġhotja ta' doži ripetuti ta' posaconazole suspensjoni orali (200 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem) żdied is- C_{max} u l-AUC ta' midazolam mogħti ġol-vina (0.4 mg doża waħda) b'medja ta' 1.3 u 4.6-il darba (medda 1.7 sa 6.4-il darba), rispettivament; Posaconazole 400 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem żied is- C_{max} u l-AUC ta' midazolam mogħti ġol-vina b'1.6 u 6.2-il darba (medda 1.6 sa 7.6-il darba), rispettivament. Iż-żewġ doži ta' posaconazole it-tnejn li huma żiedu s- C_{max} u l-AUC b'1.6 u 6.2-il darba (medda 1.6 sa 7.6-il darba), rispettivament. Iż-żewġ doži ta' posaconazole it-tnejn li huma żiedu s- C_{max} u l-AUC ta' midazolam mill-ħalq (2 mg doża waħda mill- ħalq) b'2.2 u 4.5-il darba, rispettivament. Minbarra hekk, posaconazole suspensjoni orali (200 mg jew 400 mg) tawwal il-medja tal-half-life terminali ta' midazolam minn madwar 3-4 sigħat għal 8-10 sigħat meta ngħataw flimkien. Minhabba r-riskju li l-pazjent jitraqqad għal żmien twil huwa rakkomandat li jiġi kkunsidrat li d-doži jiġu aġġustati meta posaconazole jingħata fl-istess hin ma' kwalunkwe benzodiazepin li jiġi metabolizzat minn CYP3A4 (eż. midazolam, triazolam, alprazolam) (ara sezzjoni 4.4).

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

Monitoraġġ frekwenti għal reazzjonijiet avversi u tossiċi relatati mal-imblukkaturi tal-kanali ta' calcium huwa rakkomandat waqt l-ġhotja fl-istess- hin ma' posaconazole. Tibdil fid-doża tal-imblukkaturi tal-kanali ta' -calcium jistgħu jkunu meħtieġa.

Digoxin

L-ġhotja ta' azoles oħrajn kienet assoċjata ma' żidiet fil-livelli ta' digoxin. Għalhekk, posaconazole jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' digoxin u l-livelli ta' digoxin għandhom

ikunu monitorati meta tinbeda jew titwaqqaf il-kura b'posaconazole.

Sulfonylureas

Il-koncentrazzjonijiet ta' glucose naqsu f'xi voluntiera b'saħħithom meta glipizide ingħata flimkien ma' posaconazole. Monitoraġġ tal-koncentrazzjonijiet ta' glucose huwa rakkomandat f'pazjenti dijabetiċi.

Aċidu all-trans retinojku (ATRA) jew tretinoin

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

Venetoclax

Meta mqabbel ma' venetoclax 400 mg mogħti waħdu, l-ġhoti flimkien ta' 300 mg posaconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, ma' venetoclax 50 mg u 100 mg għal 7 ijiem fi 12-il pazjent, zied is- C_{max} ta' venetoclax għal 1.6 darbiet u 1.9 darbiet, u l-AUC għal 1.9 darbiet u 2.4 darbiet, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Irreferi għall-SmPC ta' venetoclax.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament. Posaconazole m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief meta l-benefiċċju għall-omm ma jkunx jegħleb b'mod ċar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh

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

Fertilità

Posaconazole ma kellux effett fuq il-fertilità ta' firien maskili b'doži sa' 180 mg/kg (1.7-il darba tal-kors ta' 400 mg darbtejn kuljum ibbażat fuq il-koncentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss f'voluntiera b'saħħithom) jew firien femminili b'doża sa 45 mg/kg (2.2-il darba tal-kors ta' 400 mg darbtejn kuljum). M'hemmx esperjenza klinika li stmat l-impatt ta' posaconazole fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Minħabba li ċerti reazzjonijiet avversi (eż. sturdament, ngħas, eċċ) kienu irrappurtati bl-użu ta' posaconazole, li jistgħu jeffettwaw is-sewqan/thaddim ta' magni, għandha ssir kawtela.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista tar-reazzjonijiet avversi miġbura f' tabella

Fost is-sistema tal-klassifika tal-organi, l-effetti avversi huma mnizzla skont il-frekwenza permezz 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 tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni: Mhux komuni: Rari:	newtropenja tromboċitopenia, lewkopenja, anemija, eżinofilja, limfadenopatija, infart fil-milsa sindromu ħemolitiku uremiku, purpura trombotika tromboċitopenika, panċitopenja, koagulopatija, emorraġġija
Disturbi fis-sistema immuni Mhux komuni: Rari:	reazzjoni allergika reazzjoni ta' sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema endokrinarja Rari:	insuffiċjenza adrenali, tnaqqis tal-gonadotropin fid-demem, psewdoadosteroniżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni: Mhux komuni:	skwilibriju fl-elettroliti, anoressija, nuqqas ta' aptit, ipokalemija, ipomanjesimja ipergliċemija, ipogliċemija
Disturbi psikjatriċi Mhux komuni: Rari:	ħolm stramb, stat konfużjonali, disturb fl-irqad disturb psikotiku, dipressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża Komuni: Mhux komuni: Rari:	parasteżija, sturdament, nġhas, uġiġħ ta' ras, disgewżja aċċessjonijiet, newropatija, ipoesteżija, tregħid, afasja, insomnija inċident ċerebrovaskulari, enċefalopatija, newropatija periferali, sinkope
Disturbi fl-ġhajnejn Mhux komuni: Rari:	vista mċajpra, fotofobija, tnaqqis fl-akutezza tal-vista diplopja, skotoma
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Rari:	tnaqqis tas-smiġħ

Disturbi fil-qalb Mhux komuni: Rari:	sindrome ta' titwil tal-QT ^s , elettrokardjogramma anormali ^s , palpitazzjonijiet, bradikardija, sistoli supraventrikulari żejda, takikardija <i>torsade de pointes</i> , mewt f'daqqa, takikardija ventrikulari, arrest kardjo-respiratorju, insuffiċjenza kardijaka, infart majokardijaku
Disturbi vaskulari Komuni: Mhux komuni: Rari:	pressjoni għolja pressjoni baxxa, vaskulite emboliżmu pulmonari, trombożi fil-vini fondi
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali Mhux komuni: Rari:	soghla, epistassi, sulluzzu, kongestjoni nażali, uġiġh plewritiku, takipnea ipertensjoni pulmonari, pulmonite fl-interstizzju, infezzjoni fil-pulmun
Disturbi gastro-intestinali Komuni: <i>Hafna</i> Komuni: Mhux komuni: Rari:	<i>itqallih</i> rimettar, uġiġh addominali, dijarea, dispepsja, ħalq xott, gass fl-istonku, stitikezza, skumdità anorettali pankreatite, nefha addominali, enterite, skonfort epigastriku, tifwiq, mard ta' rifluss gastroesofageali, edima fil-ħalq emorraġġja gastrointestinali, iljus
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Mhux komuni: Rari:	testijiet tal-funzjoni tal-fwied jiġu għoljin (ALT jiżdied, AST jiżdied, bilirubin jiżdied, alkaline phosphatase jiżdied, GGT jiżdied) ħsara epatoċellulari, epatite, suffeġra, epatomegalija, kolestażi, tossiċità epatika, funzjoni epatika mhux normali insuffiċjenza epatika, epatite kolestatika, epatosplenomegalija, tenerezza tal-fwied, asteriksiz
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni: Mhux komuni: Rari: Mhux magħruf:	raxx, prurite ulċeri fil-ħalq, alopeċja, dermatite, eritema, petekje sindrome ta' Stevens Johnson, raxx vessikulari Reazzjoni ta' fotosensittività ^s
Disturbi muskolu-skeletrici u tat-tessuti konnettivi Mhux komuni:	uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-għonq, uġiġh muskuluskelettriku, uġiġh fl-estremitàjiet
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja Mhux komuni: Rari:	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, kreatinina fid-demm jiżdied aċidożi tat-tubi renali ż-żgħar, nefrite fl-interstizzju
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni: Rari:	disturbi menstruwali uġiġh fis-sider

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata Komuni: Mhux komuni: Rari:	deni (ssir taħraq), astenja, għeja edima, uġiġħ, degħxiet, thossok ma tiflaħx, skumdità fis-sider, intolleranza għall-mediċini, thossok nervuż, infjammazzjoni mukosali edima tal-ilsien, edima tal-wieċ
Investigazzjonijiet Mhux komuni:	tibdil fil-livelli ta' mediċini tnaqqis fil-fosfru fid-demm, raġġi x tas-sider mhux normali

* Abbażi tar-reazzjonijiet avversi osservati bis-suspensjoni orali, bil-pilloli gastroreżistenti, bil-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, u bit-trab u solvent gastro-reżistenti għal suspensjoni orali.

[§] Ara sezzjoni 4.4

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' posaconazole suspensjoni orali, kienet irrappurtata ħsara severa fil-fwied li wasslet għall-mewt (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Posaconazole ma jitneħħiex bid-dijalizi tad-demm. M'hemmx kura speċjali f'każ ta' doża eċċessiva b'posaconazole. Għandha titqies kura ta' support.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini kontra l-fungu għall-użu sistemiku, Triazole u derivattivi tat-tetrazole, Kodiċi ATC: J02AC04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Mikrobijoloġija

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

it-tagħrif kliniku għadu limitat wisq sabiex tkun evalwata l-effikaċja ta' posaconazole kontra dawn l-aġenti kawżattivi.

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

Reżistenza

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

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

Il-valuri ECOFF għal posaconazole, li jiddistingwu l-popolazzjoni li tinstab fin-natura minn iżolati li akkwistaw reżistenza, ġew stabbiliti bil-metodoloġija EUCAST.

Valuri ECOFF ta' 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

Fil-preżent ma hemmx dejta biżżejjed sabiex jiġu stabbiliti breakpoints kliniċi għal *Aspergillus* spp. Il- valuri ECOFF mhumx daqs il-breakpoints kliniċi.

Breakpoints

Valuri kritiċi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà

Kriterji interpretattivi għall-ittestjar tas-suxxettibbiltà fl-MIC (konċentrazzjoni minima inibitorja) ġew stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibbiltà Antimikrobika (EUCAST) għal posaconazole u huma elenkati hawn:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

L-użu ma' aġenti oħrajn kontra l-fungu

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

Relazzjonijiet Farmakokinetiċi / Farmakodinamiċi

Korrelazzjoni bejn l-esponiment totali tal-prodott mediċinali diviż bl-MIC (AUC/MIC) u r-riżultat kliniku kienet osservata. Il-proporzjon kritiku għall-individwi b'infezzjonijiet ta' *Aspergillus* kienet

~200. Huwa importanti b'mod partikolari li tipprova taċċerta ruġek li jinkisbu l-ogħla livelli fil-plażma f'pazjenti infettati b'*Aspergillus* (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2 dwar il-korsijiet tad-dożi rakkomandati u l- effetti tal-ikel fuq l-assorbiment).

Esperjenza klinika

Sommarju tal-istudji ta' posaconazole suspensjoni orali

Aspergillozi invażiva

Posaconazole suspensjoni orali 800 mg/jum mogħti f'dożi maqsuma kien evalwata għall-kura ta' aspergillozi invażiva f'pazjenti b'mard li kien refrattarju għal amphotericin B (inklużi

formulazzjonijiet liposomal) jew itraconazole jew f'pazjenti li kienu intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali fi studju mhux kumparattiva b'terapija ta' salvataġġ (Studju 0041). Ir-riżultati kliniċi kienu mqabbla ma' grupp ta' kontroll minn barra li nkiseb minn revizjoni retrospettiva tad-dokumenti mediċi. Il-grupp ta' kontroll minn barra kien jinkludi 86 pazjent ikkurati bil-kura disponibbli (bħal hawn fuq) fil-parti l-kbira fl-istess hin u fl-istess postijiet bħall-pazjenti ikkurati b'posaconazole. Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' aspergillozi kienu meqjusa refrattorji għat-terapija li ngħatat qabel kemm fil-grupp ta' posaconazole (88 %) kif ukoll fil-grupp ta' kontroll minn barra (79 %).

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

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

	Posaconazole suspensjoni orali	Grupp ta' kontroll minn barra
Rispons globali	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Suċċess skont l-Ispeċi		
Kollha konfermati b'mod mikoloġiku		
<i>Aspergillus</i> spp. ¹	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 %)

¹ Jinkludi speċi oħrajn anqas komuni jew speċi mhux magħrufin

Fusarium spp.

11 minn 24 pazjent li wrew li probabbli kellhom fusarjozi kienu ikkurati b'suċċess b'posaconazole suspensjoni orali 800 mg/jum b'dożi maqsumin għal medjan ta' 124 jum u sa 212-jum. Fost 18-il pazjent li ma kinux tolleranti għal jew kellhom infezzjonijiet li kienu refrattorji għal amphotericin B jew itraconazole, seba' pazjenti tqiesu bħala li wrew rispons.

Kromblastomikozi/Miċetoma

9 mill-11-il pazjent li kienu kkurati b'suċċess b'posaconazole suspensjoni orali 800 mg/jum f'dożi maqsumin għal medjan ta' 268 jum u sa 377 jum. Hames minn dawn il-pazjenti kellhom kromblastomikozi minhabba *Fonsecaea pedrosoi* u erbġha kellhom miċetoma, l-aktar minhabba speċi ta' *Madurella*.

Kokkidajojdomikozi

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

Kura ta' Kandidiġa Orofaringali suxxettibli għal azole (OPC)

Studju randomised, blind għall-evalwatur, bil-kontroll kien mitmum f'pazjenti infettati b'HIV b'kandidiġa orofaringali suxxettibli għal azole (f'hafna mill-pazjenti studjati kienet iżolata *C. Albicans* mal-linja bażi). Il-varjant tal-effikaċja ewlienija- kienet ir-rata ta' suċċess kliniku (definita bħala fejqa jew titjib) wara 14-il jum ta' kura. Il-pazjenti kienu kkurati b'suspensjoni orali ta' posaconazole jew fluconazole (kemm posaconazole kif ukoll fluconazole ngħataw kif ġej: 100 mg darbtejn kuljum għal gurnata 1 segwita b'100 mg darba kuljum għal 13-il gurnata).

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

Tabella 4. Rati ta' suċċess kliniku f'Kandidjażi Orofaringali

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

Rata ta' suċċess kliniku kienet definita bħala n-numru ta' każijiet meqjusa li għandhom rispons kliniku (fejqa jew titjib) diviż man-numru totali ta' każijiet eliġibbli għall-analiżi

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

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

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

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

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

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

Studju	Posaconazole suspensjoni orali	Kontroll ^a	Valur-P
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'IFIs pruvati/probabbli			
Perijodu fuq il-kura^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0.0038
Perijodu b'hin-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: F'1899 dan kien il-perijodu minn meta kienu randomized sa l-aħħar doża tal-prodott mediċinali li qed jiġi studjat u 7 ijiem aktar; fi 316 kien il-perijodu mill-ewwel doża sa l-aħħar doża tal-prodott mediċinali li qed jiġi studjat u 7 ijiem aktar.

c: F'1899 dan kien il-perijodu minn meta kienu randomized sa 100 jum wara li kienu randomized; fi 316 dan

- kien il- perijodu mil-jum tal-linja bażi għal 111-il jum wara l-linja bażi.
d: Kollha randomized
e: Kollha kkurati

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

Studju	Posaconazole suspensjoni orali	Kontroll ^a
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'Aspergillożi ppruvata/probabbli		
Perijodu fuq il-kurab		
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)
Perijodu b'hin-fissc		
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: F'1899 dan kien il-perijodu minn meta kienu randomized sa l-aħħar doża tal-prodott mediċinali li qed jiġi studjat u 7 ijiem aktar; fi 316 kien il-perijodu mill-ewwel doża sa l-aħħar doża tal-prodott mediċinali li qed jiġi studjat u 7 ijiem aktar.

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

d: Kollha randomized

e: Kullha kkurati

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-ebda doża ta' posaconazole suspensjoni orali ma tista' tiġi rrakkomandata għall-pazjenti pedjatriċi. Madankollu, is-sigurtà u l-effikaċja ta' formulazzjonijiet oħra ta' posaconazole (posaconazole gastro-reżistenti trab u solvent għal suspensjoni orali; posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) ġew determinati f'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn sentejn u 18-il sena. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tagħhom għal aktar informazzjoni.

Evalwazzjoni tal-elettrokardjogramma

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

anqas milli fil-proporzjon mad-doża 'l fuq minn 200 mg. F'voluntiera b'saħħithom fl-istat sajjem, meta d-doża tal-jum (800 mg) kienet maqsuma f'200 mg erba' darbiet kuljum imqabbel ma' 400 mg darbtejn kuljum, intwera li l-esponiment ta' posaconazole żdied b'2.6-il darba.

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

L-assorbiment ta' posaconazole żdied b'mod sinifikanti meta posaconazole 400 mg (darba kuljum) ingħata waqt u eżattament wara l-konsum ta' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam (~ 50 gramma xaħam) meta mqabbla mal-għoti qabel ikla, b' C_{max} u AUC jiżdiedu b'madwar 330 % u 360 %, rispettivament.

L-AUC ta' posaconazole huwa: 4 darbiet oghla meta jingħata ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam (~ 50 gramma xaħam) u madwar 2.6 darbiet oghla meta jingħata ma' ikla b'kontenut mhux għoli ta' xaħam jew b'suppliment nutrizzjonali (14- gramma xaħam) imqabbel mal-istat sajjem (ara sezzjoni 4.2 u 4.5).

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Tfal (< 18-il sena)

Wara li jingħataw 800 mg posaconazole kuljum bħala dozi maqsuma għall-kura ta' infezzjonijiet invażivi tal-fungu, il-medja tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma minn 12-il pazjent ta' etajiet bejn 8 – 17-il sena (776 ng/mL) kienu simili għall-koncentrazzjonijiet minn 194 pazjent ta' etajiet bejn 18 – 64-il sena (817 ng/mL). Bl-istess mod, fi studji dwar profilassi, il-medja tal-koncentrazzjoni (Cav) ta' posaconazole fi stat fiss kien kumparabbli fost għaxar adolexxenti (13-17-il sena) mas-Cav li nkiseb fl-adulti (≥ 18-il sena). Fi studju ta' 136 pazjent newtopeniku pedjatriku ta' 11-il xahar – 17-il sena kkurati b'posaconazole suspensjoni orali f'dozi sa 18 mg/kg/gurnata TID maqsuma, madwar 50 % ssodisfaw il-mira speċifikata minn qabel (Gurnata 7 Cav bejn 500 ng/mL-2,500 ng/mL). B'mod ġenerali, l-espożizzjonijiet kellhom it-tendenza li jkunu oghla fil-pazjenti akbar fl-età (7 sa <18-il sena) milli f'pazjenti iżgħar fl-età (2 sa <7 snin).

Sess

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

Anzjani

Żieda fis- C_{max} (26 %) u l-AUC (29 %) dehret f'individwi anzjani (24 individwu ≥ 65 sena) relattiv ma' individwi aktar żgħar (24 individwu ta' bejn 18 – 45 sena). Madankollu, fi studji dwar

l-effikaċġa klinika, il-profil ta' sigurtà ta' posaconazole bejn il-pazjenti żgħażgħ u dawk anzjani kien simili.

Razza

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

Piż

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

Insuffiċjenza renali

Wara li tingħata doża waħda ta' posaconazole suspensjoni orali, ma kienx hemm effett minn insuffiċjenza renali ħafifa u moderata ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ mL/min/1.73 m²) fuq il-farmakokinetiċi ta' posaconazole, għalhekk m'hemmx b'żonn tibdil fid-doża. F'individwi li jkollhom insuffiċjenza renali severa ($n=6$, $Cl_{cr} < 20$ mL/min/1.73 m²), l-AUC ta' posaconazole varja ħafna [> 96 % CV (koeffiċjenti tal-varjanza)] imqabbel mal-gruppi renali l-oħrajn [< 40 % CV]. Madankollu, peress li posaconazole ma jigix eliminat mill-kliwi b'mod sinifikanti, mhux mistenni li jkun hemm effett ta' insuffiċjenza renali severa fuq il-farmakokinetiċi ta' posaconazole u mhux rakkomandat li tinbidel id- doża. Posaconazole ma jitneħħiex bid-dijaliżi tad-demem.

Indeboliment epatiku

Wara doża waħda ta' 400 mg posaconazole suspensjoni orali mill-ħalq lil pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Klassi Child-Pugh A), moderat (Klassi Child-Pugh B), jew sever (Klassi Child-Pugh C) (sitta f'kull grupp), il-medju tal-AUC kien 1.3 sa' 1.6-il darba oghla meta mqabbel ma' dak ta' individwi immeċċjati b'ħala kontroll b'funzjoni epatika normali. Il-konċentrazzjonijiet tal-forma ħielsa ma kienux imkejla u ma jistax ikun eskluż li jkun hemm esponiment akbar tal-forma ħielsa ta' posaconazole mis-60 % zieda li dehret fl-AUC totali. Il-half-life tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) kien imtawwal minn madwar 27 siegħa sa ~43 siegħa fil-gruppi rispettivi. Mhux rakkomandat tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif sa sever iżda għandha ssir attenzjoni minħabba l-potenzjal ta' esponiment oghla fil-plażma.

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

Kif deher b'agenti kontra l-fungu oħrajn, l-effetti relatati mal-impediment tas-sintesi tal-ormon sterojdi deheru fi studji dwar it-tossiċità b'doži ripetuti b'posaconazole. Effetti ta' soppressjoni tal- adreni deheru fi studji dwar it-tossiċità f'firien u klieb b'esponimenti daqs jew akbar minn dawk li jinkisbu b'doži terapewtiċi fil-bnedmin.

Fosfolipidoži newronali seħhet fi klieb li ngħataw doži għal ≥ 3 xhur b'esponimenti aktar baxxi minn dawk li jinkisbu b'doži terapewtiċi fil-bnedmin. Din is-sejba ma dehrietx fix-xadini li ngħataw l-istess doża għal sena. Fi studji ta' tnax-il xahar ta' newrotossiċità fi klieb u xadini, ma kienx hemm effetti funzjonali fuq is-sistemi nervużi ċentrali jew periferali b'esponimenti akbar minn dawk miksuba b'mod terapewtiku.

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

Ma deherx bidliet fl-elettrokardjogrammi, inklużi l-intervalli QT u QTc, fi studju farmakoloġiku dwar is-sigurtà b'doži ripetuti f'xadini b'esponimenti sistemiċi 4.6-il darba oghla mill-konċentrazzjonijiet li jinkisbu b'doži terapewtiċi fil-bnedmin. L-ekokardjografija ma wriet l-ebda indikazzjoni ta' dikumpens kardijaku fi studju farmakoloġiku dwar doži ripetuti dwar is-sigurtà f'firien b'esponimenti sistemiċi 1.4-il darba oghla minn dawk li jinkisbu bit-terapija. Żidiet fil-

pressjonijiet sistoliċi u arterjali (sa 29 mm-Hg) deheru f'firien u xadini b'esponimenti sistemiċi 1.4-il darba u 4.6-il darba oghla rispettivament, minn dawk li jinkisbu b'dożi terapewtiċi umani.

Studji ta' riproduzzjoni, u ta' żvilupp madwar u wara t-twelid saru f'firien. B'esponiment aktar baxxi minn dawk li jinkisbu b'dożi terapewtiċi fil-bnedmin, posaconazole ikkawża bidliet skeletrali u malformazzjonijiet, distoċja, żmien ta' ġestazzjoni itwal, tnaqqis fil-medja tad-daqs tal-botom u tas- sopravivenza ta' wara t-twelid. Fil-fniek, posaconazole kien embrijutossiku f'esponimenti akbar minn dawk miksuba b'dożi terapewtiċi. Kif deher b'agenti kontra l-fungu azole oħrajn, dawn l-effetti fuq ir-riproduzzjoni kienu meqjusa bħala effetti relatati mal-kura fuq il-ġenesi tal-isterojdi.

Posaconazole ma kienx ġenotossiku fi studji *in vitro* u *in vivo*. Studji dwar ir-riskju ta' kanċer ma indikawx xi perikli speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Macrogolglycerol hydroxystearate

Sodium citrate dihydrate

Citric acid monohydrate

Emulsjoni ta' simethicone (li fiha polydimethylsiloxane, polyethylene glycol sorbitan tristearate, methylcellulose, silica gel, polyethylene glycol stearate, sorbic acid (E200), benzoic acid (E210) u sulfuric acid (E513))

Xanthan gum (E415)

Sodium benzoate (E211)

Glucose likwidu

Glycerol (E422)

Titanium dioxide (E171)

Togħma ta' frawli (li fiha propylene glycol)

Ilma purifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

Wara li l-kontenitur jinfetaħ l-ewwel darba: 30 jum

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

L-ippakkjar primarju huwa flixkun tal-ħġieġ ambra (tat-tip III) magħluq b'għatu ta l - polypropylene reżistenti għat-tfal u evidenti tat-tbagħbis. Il-flixkun mimli u ssiġillat huwa ppakkjat f'kartuna flimkien ma' kuċċarina tal-polystyrene ggradwata (2.5 mL u 5 mL) għad-dispensjoni u għall-għoti tas-suspensjoni.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/19/1380/001

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

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

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

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

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-M MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlahaq 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 MEDIĊINALI

Posaconazole AHCL 40 mg/mL suspensjoni orali
posaconazole

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

Kull mL fih 40 mg ta' posaconazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih glucose, sodium benzoate (E211), benzoic acid (E210) u propylene glycol (E1520).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni orali.
105 mL
Kučċarina tal-kejl

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Posaconazole suspensjoni orali u posaconazole pilloli MHUMIEX interkambjabbli.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Armi wara 30 jum minn meta jinfetaħ.
Data tal-ftuħ: : _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/19/1380/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Posaconazole AHCL

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Posaconazole AHCL 40 mg/mL suspensjoni orali
posaconazole

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

Kull mL fih 40 mg ta' posaconazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih glucose, sodium benzoate (E211), benzoic acid (E210) u propylene glycol (E1520).
Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni orali

105 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Armi wara 30 jum minn meta jinfetaħ.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Accord Healthcare S.L.U.

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

EU/1/19/1380/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

utent

Posaconazole AHCL 40 mg/mL suspensjoni orali posaconazole

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Posaconazole AHCL u għalxiex jintuża

Posaconazole AHCL fih medicina msejha posaconazole. Dan jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha "antifungali". Jintuża biex jimpedixxi u jikkura bosta infezzjonijiet fungali differenti.

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

Posaconazole AHCL jista' jintuża fl-adulti biex jikkura dawn it-tipi ta' infezzjonijiet tal-fungu meta medicini antifungali oħrajn ma jkunux hadmu jew inti tkun waqft teħodhom:

- infezzjonijiet ikkawżati minn fungu tal-familja tal-*Aspergillus* li ma jkunux tjiebu meta jkunu ġew ikkurati bil-medicini kontra l-fungu amphotericin B jew itraconazole jew meta dawn il-medicini kellhom jitwaqqfu;
- infezzjonijiet ikkawżati minn fungu tal-familja *Fusarium* li ma jkunux tjiebu meta jkunu ġew ikkurati b'amphotericin B jew meta amphotericin B kellu jitwaqqaf;
- infezzjonijiet ikkawżati minn fungu li jikkawża kondizzjonijiet imsejħin kromblastomikozi u miċetoma li ma jkunux tjiebu meta jkunu ġew ikkurati b'itraconazole jew meta itraconazole kellu jitwaqqaf;
- infezzjonijiet ikkawżati b'fungus minhabba fungu imsejjaħ *Coccidioides* li ma jkunux tjiebu meta jkunu ġew ikkurati b'wieħed jew aktar minn amphotericin B, itraconazole jew fluconazole jew meta dawn il-medicini kellhom jitwaqqfu;
- Infezzjonijiet tal-ħalq jew tad-dawra tal-grieżem (mgħarufin bħala "traxx") ikkawżati minn fungu imsejjaħ *Candida*, li ma kienux ikkurati qabel.

Din il-medicina tista' tintuża wkoll biex tevita infezzjonijiet tal-fungu f'adulti li huma f'riskju kbir li jiehdu infezzjonijiet fungali, bħal:

- pazjenti li għandhom sistema immuni dgħajfa minhabba kimoterapija għal "lewkemija majeloġena akuta" (AML) jew "sindromi majelodisplastika" (MDS)
- pazjenti li jkunu għaddejnin minn "terapija immunosoppressiva ta' doża għolja" wara "trapjant ematopoetiku taċ-ċellula staminali" (HSCT).

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

Tihux Posaconazole AHCL- jekk inti allergiku għal posaconazole jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis- sezzjoni 6).

- jekk inti qed tiehu: terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, halofantrine, quinidine, kwalunkwe medicina li fiha “alkalojdi ergot” bħal ergotamine jew dihydroergotamine, jew “statin” bħal simvastatin, atorvastatin jew lovastatin.
- jekk għadek kif bdejt tiehu venetoclax jew jekk id-doża tiegħek ta' venetoclax qed tiżdied bil-mod għat-trattament ta' lewkimja limfoċitika kronika (CLL, chronic lymphocytic leukaemia)

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

Ara “Medicini oħra u Posaconazole AHCL” hawn isfel għal aktar informazzjoni, inkluża informazzjoni dwar medicini oħra li jistgħu jinteraġixxu ma' Posaconazole AHCL.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Posaconazole AHCL

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

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

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

Għandek tevita l-esponiment għax-xemx waqt li qed tingħata t-trattament. Huwa importanti li tgħatti żoni tal-ġilda esposti għax-xemx bi lbies protettivi u li tuża prodotti ta' protezzjoni mix-xemx b'fattur ta' protezzjoni mix-xemx (SPF, *sun protection factor*) għoli, minhabba li tista' tesperjenza sensittività tal-ġilda oghla għar-raġġi UV tax-xemx.

Tfal

Posaconazole AHCL suspensjoni orali m'għandux jintuża fi tfal u adolxxenti (ta' 17-il sena u iżgħar).

Medicini oħra u Posaconazole AHCL

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

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

- terfenadine (użat għall-kura tal-allergiji)
- astemizole (użat għall-kura tal-allergiji)

- cisapride (użat għall-kura ta' problemi fl-istonku)
- pimizide (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 AHCL jista' jżid l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demmm li jista' jwassal għal bidliet serji hafna fir- ritmu tal-qalb tiegħek:

- kwalunkwe medicina li fiha "alkalojdi tal-ergotina" bħal ergotamine jew dihydroergotamine li jintużaw għall-kura tal-emigranji. Posaconazole AHCL jista' jżid l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demmm li jista' jwassal għal tnaqqis sever fil-fluss tad-demmm lejn is-swaba' ta' jdejk jew ta' saqajk u jista' jagħmlilhom il-hsara.
- "statin" bħal simvastatin, atorvastatin jew lovastatin li jintużaw għall-kura ta' livelli għoljin tal-kolesterol.
- venetoclax meta jintuża fil-bidu tal-kura ta' tip ta' kanċer, lewkimja limfoċitika kronika (CLL).

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

Medicini oħra

Ara l-lista hawn fuq ta' medicini li m'għandhomx jittieħdu meta tkun qed tieħu Posaconazole AHCL. Minbarra l- medicini msemmija hawn fuq li m'għandhomx jittieħdu ma' posaconazole minhabba r-riskju ta' disturbi fuq ir-ritmu li bih tħabbat il-qalb, hemm medicini oħrajn li għandhom riskju ta' problemi fuq ir-ritmu li jistgħu ikunu akbar meta tieħodhom ma' Posaconazole AHCL. Jekk jogħġbok aċċerta ruħek li tgħid lit- tabib tiegħek dwar il-medicini kollha li qed tieħu (bir-riċetta jew mingħajr riċetta).

Ċerti medicini jistgħu iżidu r-riskju ta' effetti sekondarji ta' Posaconazole AHCL billi jżidu l-ammont ta' Posaconazole AHCL fid-demmm.

Il-medicini li gējjin jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Posaconazole AHCL billi jnaqqsu l-ammont ta' Posaconazole AHCL fid- demmm:

- rifabutin u rifampicin (jintużaw għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet). Jekk diġà qiegħed tieħu rifabutin, ikollok bżonn test tad-demmm u trid toqgħod attent għal xi effetti sekondarji possibbli ta' rifabutin.
- phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew primidone (użati biex jittrattaw jew jipprevjenu l-aċċessjonijiet).
- efavirenz u fosamprenavir li jintużaw għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV.
- medicini li jintużaw biex inaqqsu l-aċidu fl-istonku bħal cimetidine u ranitidine jew omeprazole u medicini simili li jissejħu impedituri tal-pompi tal-protoni.
- flucloxacillin (antibijotiku li jintuża kontra infezzjonijiet batteriċi).

Posaconazole AHCL jista' possibbilment iżid ir-riskju ta' effetti sekondarji ta' xi medicini oħrajn billi jżid l-ammont ta' dan il-medicini fid-demmm. Dawn il-medicini jinkludu:

- vincristine, vinblastine u alkalojdi vinka oħrajn (jintużaw għall-kura tal-kanċer)
- venetoclax (jintuża għall-kura tal-kanċer)
- ciclosporin (jintuża meta issir kirurġija ta' trapjant jew wara)
- tacrolimus u sirolimus (jintużaw meta issir kirurġija ta' trapjant jew wara)
- rifabutin (jintuża għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet)
- medicini li jintużaw għall-kura ta' HIV li jissejħu impedituri protease (jinkludu lopinavir u atazanavir, li jingħataw ma' ritonavir)
- midazolam, triazolam, alprazolam u "benzodijazepini" oħrajn (jintużaw bħala sedattivi jew rilassanti tal-muskoli)
- diltiazem, verapamil, nifedipine, nisoldipine jew "imblukkaturi tal-kanali ta' calcium" (jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demmm għolja)

- digoxin (jintuża għal kura ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- glipizide jew "sulfonylureas" oħrajn (jintużaw għall-kura ta' zokkor għoli fid-demm)
- aċidu all-trans retinojku (ATRA), imsejjah ukoll tretinoin (użat għall-kura ta' ċerti kanċers tad-demm).

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik (jew mintix ċert/a), kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Posaconazole AHCL.

Posaconazole AHCL ma' ikel u xorb

Sabiex ittejjeb l-assorbiment ta' posaconazole, kull meta jkun possibbli għandu jittiehed waqt jew eżattament wara l-ikel jew xarba nutrizzjonali (ara sezzjoni 3 "Kif għandek tiegħu Posaconazole AHCL"). M'hemmx tagħrif dwar l-effett tal-alkoħol fuq posaconazole.

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila qabel tibda tiegħu Posaconazole AHCL.

Tihux Posaconazole AHCL jekk inti tqila sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel dan it-tabib tiegħek.

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

Treddax waqt li tkun qiegħda tiegħu Posaconazole AHCL. Dan minhabba li ammonti żgħar jistgħu jgħaddu għal goli taħlib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok stordut, bin-nghas, jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tiegħu Posaconazole AHCL, li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew tuża għodda jew magni. Jekk dan iseħh, m'għandekx issuq jew tuża għodda jew magni u kkuntattja lit-tabib tiegħek.

Posaconazole AHCL fih il-glucose

Posaconazole AHCL fih madwar 1.75 g ta' glucose għal kull 5 mL ta' suspensjoni. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

Posaconazole AHCL fih is-sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull 5 mL ta' suspensjoni. jgħidli li hija essenzjalment "mingħajr sodium".

Posaconazole AHCL fih il-propylene glycol

Din il-medicina fiha sa 5.2 mg propylene glycol (E1520) għal kull 5 mL ta' suspensjoni.

Posaconazole AHCL fih is-sodium benzoate

Din il-medicina fiha 11.4 mg sodium benzoate (E211) f'kull 5 mL ta' suspensjoni.

Posaconazole AHCL fih il-benzoic acid

Din il-medicina fiha sa 0.114 mg benzoic acid (E210) f'kull 5 mL ta' suspensjoni.

3. Kif għandek tiegħu Posaconazole AHCL

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

Dejjem għandek tiegħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek ser jeżamina r-rispons u l-kundizzjoni sabiex jiddeċidi kemm għandu jdum jingħata Posaconazole AHCL u jekk ikunx hemm bżonn ta' xi tibdil fid-doża ta' kuljum.

It-tabella t'hawn taht turi id-doża rrakkomandata u t-tul tal-kura li tiddependi mit-tip ta' infezzjoni li jkollok u tista' tiġi adattata b'mod individwali għalik mit-tabib tiegħek. M'għandekx tadatta d-doża għalik innifsek qabel ma tikkonsulta mat-tabib tiegħek jew tbiddel il-kors tat-trattament tiegħek.

Kull meta jkun possibbli posaconazole għandu jittiehed waqt jew eżattament wara l-ikel jew xarba nutrizzjonali.

Indikazzjoni	Doża rrakkomandata u tul tal-kura
Kura ta' Infezzjonijiet Refrattorji tal-Fungu (<i>Aspergillozi invażiva, Fusarjozi, Kromblastomikozi/Miċetomja, Kokkojdomikozi</i>)	Id-doża rrakkomandata hija 200 mg (kuċċarina waħda ta' 5 mL) erba' darbiet kuljum. Mod iehor, jekk jirrikamndalek it-tabib tiegħek, tista' tiegħu 400 mg (żewġ kuċċarini ta' 5 mL) darbtejn kuljum b'kundizzjoni li tkun tista' tiegħu ż-żewġ dożi waqt jew eżattament wara l-ikel jew xarba nutrizzjonali.
Kura tal-ewwel darba ta' Traxx	Fl-ewwel jum ta' kura hu 200 mg (kuċċarina waħda ta' 5 mL) darba. Wara l-ewwel jum, hu 100 mg (2.5 mL) darba
Biex tevita Infezzjonijiet serji	Hu 200 mg (kuċċarina waħda ta' 5 mL) tliet darbiet kuljum.

Jekk tiegħu Posaconazole AHCL aktar milli support

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

Jekk tinsa tiegħu Posaconazole AHCL

Jekk qbiżt doża, ħudha malli tiftakar u imbagħad kompli bħal qabel. Iżda jekk ikun kważi wasal il-ħin tad-doża li jmissek, ħudha meta support. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

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

- nawsjja jew rimettar (tkun imdardar jew tirremetti), dijarea
- sinjali ta' problemi fil-fwied – dawn jinkludu sfura fil-gilda jew fl-abjad tal-għajnejn, awrina skura jew ippurgar ċar mhux normali, thossok ma tiflaħx għall-ebda raġuni, problemi fl-istonku, telf tal-aptit jew gheja jew dgħufija mhux tas-soltu, zieda fl-enzimi tal-fwied li tidher fit-testijiet tad-demem
- reazzjoni allergika

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li

gejjin:

Komuni: dawn li gejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- bidla fil-livell tal-melħ fid-demmm tiegħek li tidher fit-testijiet tad-demmm - is-sinjali jinkludu sensazzjoni ta' konfużjoni jew dgħufija
- sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda, bħal tirziħ, tnefnim, ħakk, tkexkix, tingiż jew hruq
- uġiġħ ta' ras
- livelli baxxi ta' potassju – li jidhru fit-testijiet tad-demmm
- livelli baxxi ta' manjeżju – li jidhru fit-testijiet tad-demmm
- pressjoni tad-demmm għolja
- telf tal-aptit, uġiġħ fl-istonku jew stonku mqalleb, gass, ħalq xott, bidliet fit-togħma
- hruq ta' stonku (sensazzjoni ta' hruq fis-sider li titla' sal-gerżuma)
- livelli baxxi ta' "newtrofili" - tip ta' ċelloli bojod tad-demmm (newtropenija) –dan jista' jagħmlek aktar probabbli li jaqbdur infezzjonijiet u jidhru fit-testijiet tad-demmm
- deni
- sensazzjoni ta' dgħufija, sturdament, għeja jew ngħas
- raxx
- ħakk
- stitikezza
- skonfort fir-rektum

Mhux komuni: dawn li gejjin jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- anemija - is-sinjali jinkludu wġiġħ ta' ras, sensazzjoni ta' għeja jew sturdament, tkun bla nifs jew tidher isfar u livell baxx ta' emoglobina li jidher fit-testijiet tad-demmm
- livell baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija) li jidher fit-testijiet tad-demmm – dan jista' jwassal għal fsada
- livell baxx ta' "lewkoċiti" tip ta' ċelloli bojod tad-demmm (lewkopenija) li jidher fit-testijiet tad-demmm – dan jista' jagħmlek aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet
- livell għoli ta' "esinofili" tip ta' ċelloli bojod tad-demmm (esinofilja) – dan jista' jseħħ jekk ikollok infjammazzjoni
- infjammazzjoni tal-vini u l-arterji
- problemi fir-ritmu tal-qalb
- aċċessjonijiet (konvulżjonijiet)
- ħsara fin-nervituri (newropatija)
- ritmu tal-qalb abnormali – jidher fuq traċċar tal-qalb (ECG), palpitazzjonijiet, taħbita tal-qalb bil-mod jew mgħaġġla, pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa
- pressjoni tad-demmm baxxa
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) – dan jista' jikkawża wġiġħ sever fl-istonku
- interruzzjoni fil-provvista tal-ossigenu għall-milsa (infart tal-milsa) - dan jista' jikkawża uġiġħ qawwi fl-istonku
- problemi severi fil-kliwi – is-sinjali jinkludu li tgħaddi aktar jew anqas awrina, li tkun ta' kulur differenti mis-soltu
- livelli għoljin ta' kreatinina fid-demmm – murija f'testijiet tad-demmm
- sogħla, sulluzzu
- fsada mill-immnieher
- uġiġħ sever qawwi fis-sider meta tiegħu n-nifs (uġiġħ plewritiku)
- nefħa tal-glandoli limfatiċi (limfadenopatija)
- tnaqqis fis-sensazzjoni ta' sensitività speċjalment fuq il-ġilda
- tregħid
- livelli għoljin jew baxxi taz-zokkor fid-demmm
- vista mċajpra, sensitività għad-dawl
- twaqqiġ tax-xagħar (alopecja)
- ulċeri fil-ħalq
- tertir, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali

- uġiġh, uġiġh fid-dahar jew fl-ġhonq, uġiġh fid-dirġhajj jew fir-riġlejn
- żamma tal-ilma (edima)
- problemi mestrwali (fsada abnormali mill-vaġina)
- ma tkunx tista' torqod (insomnja)
- inkapaċità sħiħa jew parzjali li titkellem
- nefha fil-ħalq
- ħolm stramb, jew diffikultà biex torqod
- problemi bil-koordinazzjoni jew il-bilanċ
- infjammazzjoni tal-mukuża
- imnieher miżdud
- diffikultà biex tieħu nifs
- skumdità fis-sider
- thossok minfuħ
- nawwsja ħafifa sa severa, rimettar, buġhawwieġ u dijarea, normalment ikkawżati minn virus, uġiġh fl-istonku
- titfewwaq
- thossok nervuż

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

- pulmonite – is-sinjali jinkludu qtuġh ta' nifs u produzzjoni ta' mħat imdennes
- pressjoni għolja tad-demmi fil-vini u l-arterji tal-pulmuni (pressjoni għolja pulmonari) din tista' tikkawża ħsara serja fil-pulmun tiegħek u f'qalbek
- problemi fid-demmi bħal tagħqid tad-demmi mhux tas-soltu jew fsada fit-tul
- reazzjonijiet allergiċi severi, inkluż raxx mifruż bl-infafet u tqaxxir tal-ġilda
- problemi mentali bħal smiġh ta' vuċijiet jew tara ħwejjeg li ma jkunux hemm
- ħass ħażin
- problemi biex taħseb jew titkellem, movimenti bl-iskossi, speċjalment f'idejki li ma tistax tikkontrollahom
- puplesija – is-sinjali jinkludu wġiġh, dgħufija, tirziħ, jew tingiż fid-dirġhajj u r-riġlejn
- ikollok tikka għamja jew skura fil-kamp viżiv tiegħek
- insuffiċjenza tal-qalb jew attakk tal-qalb li jistgħu jwasslu għal waqfien tat-taħbit tal-qalb jew mewt, problemi fir-ritmu tal-qalb, b'mewt f'daqqa
- emboli f'saqajk (trombozi fil-vini fil-fond) – is-sinjali jinkludu wġiġh qawwi jew nefha fis-saqajn
- emboli fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) – is-sinjali jinkludu qtuġh ta' nifs jew uġiġh waqt it-teħid tan-nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren – is-sinjali jinkludu rimettar tad-demmi jew tgħaddi d-demmi fl-ippurgar tiegħek
- sadd fl-imsaren (ostruzzjoni intestinali) speċjalment fl-“ileu”. Is-sadd jimpedixxi l-kontenut tal-imsaren tiegħek milli jgħaddi għall-parti ta' isfel tal-musrana. Is-sinjali jinkludu sensazzjoni ta' nefha, rimettar, stitikezza severa, telf tal-aptit, u buġhawwigijiet
- “sindrome uremiku emolitiku” meta jitkissru ċ-ċelloli ħomor tad-demmi (emolisi) li tista' sseħħ bi jew mingħajr insuffiċjenza tal-kliewi
- “panċitopenija” livell baxx ta' ċ-ċelloli kollha tad-demmi (ċelloli ħomor u bojod tad-demmi u plejtlits) li jidher fit-testijiet tad-demmi
- tidnis vjola kbir fuq il-ġilda (purpura tromboċitopenika trombotika)
- nefha fil-ħalq jew fl-ilsien
- depressjoni
- vista doppja
- uġiġh fis-sider
- glandoli adrenali li ma jaħdmux tajjeb – dan jista' jikkawża dgħufija, għeja, telf tal-aptit, tidnis tal-ġilda
- glandola pitwitarja li ma taħdimx tajjeb – dan jista' jikkawża livelli baxxi tad-demmi f'xi ormoni li jaffettwaw il-funzjoni tal-organi maskili jew femminili

- problemi fis-smiġh
- psewdaldosteroniżmu, li jirriżulta fi pressjoni għolja tad-demm b'livell baxx ta' potassju (jidher fit-test tad-demm)

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

- xi pazjenti rrappurtaw ukoll li hassewhom konfużi wara li hadu Posaconazole AHCL.
- hmura tal-ġilda.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħžen Posaconazole AHCL

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Jekk jibqalek xi suspensjoni fil-flixxun wara aktar minn erba' ġimgħat minn meta tkun ftaħtu l-ewwel darba, m'għandekx tuża din il-medicina. Jekk jogħġbok hu lura l-flixxun b'dak li jkun baqa' mis-suspensjoni lill-ispizjar tiegħek.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Posaconazole AHCL

Is-sustanza attiva hija posaconazole. Kull millilitru ta' suspensjoni orali fih 40 milligramma ta' posaconazole.

Is-sustanzi l-oħra mhux attivi huma simeticonemacrogolglycerol hydroxystearate, sodium benzoate (E211), sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, glycerol, xanthan gum, simeticone emulsion (containing polydimethylsiloxane, polyethylene glycol sorbitan tristearate, methylcellulose, silica gel, polyethylene glycol stearate, sorbic acid (E200), benzoic acid (E210) and sulfuric acid (E513)), xanthan gum (E415), sodium benzoate (E211), glucose likwidu, glycerol (E422), titanium dioxide (E171), toġhma artifiċjali tal-frawli (li fiha propylene glycol) u ilma purifikat.

Kif jidher Posaconazole AHCL u l-kontenut tal-pakkett

Posaconazole AHCL huwa suspensjoni bajda għal bajda fl-isfar li tiċċirkola b'mod hieles, impakkettata fi flixxun tal-ħġieġ kannella jagħti fl-oranġjo. Hemm ukoll kuċċarina għal-kejl ma' kull flixxun biex tkejjel dożi ta' 2.5 u 5 mL ta' suspensjoni orali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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