

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Noxafil 40 mg/mL suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih madwar 1.75 g ta' glucose għal kull 5 mL ta' suspensjoni.

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg ta' sodium benzoate (E211) għal kull 5 mL ta' suspensjoni.

Dan il-prodott mediċinali fih sa 1.25 mg ta' benzyl alcohol għal kull 5 mL ta' suspensjoni.

Dan il-prodott mediċinali fih sa 24.75 mg ta' propylene glycol (E1520) għal kull 5 mL ta' suspensjoni.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni orali

Suspensjoni bajda

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

Noxafil 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 newtopenja 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 immunosopprimenti għal mard tat-tilqima kontra l-*host* u li jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw infezzjonijiet ta' mard tal-fungu invażivi.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Noxafil konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u l-pilloli gastroreżistenti għall-użu fit-trattament primarju ta' aspergillozi invażiva.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda minn tabib li jkollu esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjonijiet fungali jew fil-kura ta' appoġġ ta' pazjenti f'riskju-għoli li għalihom posaconazole huwa indikat bħala profilassi.

In-non-interkambjalità bejn Noxafil suspensjoni orali u Noxafil pilloli jew Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali

Noxafil suspensjoni orali huwa indikat għall-popolazzjoni adulta (≥ 18 -il sena) biss. Hija disponibbli formulazzjoni oħra (Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali) għal pazjenti pedjatriċi minn età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena.

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

Pożoloġija

Noxafil huwa disponibbli wkoll bħala 100 mg pilloli gastro-reżistenti, 300 mg ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, u 300 mg trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali. Noxafil pilloli generalment jipprovdu esponimenti tal-medicina fil-plażma oġhla minn Noxafil suspensjoni orali kemm taht kundizzjonijiet ta' tmigh kif ukoll ta' sawm. Għalhekk, il-pilloli huma l-formulazzjoni preferuta mis-suspensjoni orali sabiex jiġu ottimizzati l-konċentrazzjoni fil-plasma.

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 skon is-severità tal-infezzjoni li jkun hemm, irkupru minn sopressjoni tas-sistema immuni u r-rispons kliniku.
Kandidiżazi Orofaringali	Doża ta' tagħbija ta' 200 mg (5 mL) darba kuljum fl-ewwel jum, imbagħad 100 mg (2.5 mL) darba kuljum għal 13-il gurnata. Kull doża ta' Noxafil 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' Noxafil 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-newtropaenja jew l-immunosoppressjoni. Għal pazjenti b'sindromi ta' lewkimja majelogenuża jew majelodisplastika, profilassi b'Noxafil għandha tibda ħafna għranet qabel ma tkun mistennija li tfeġġ in-

	newtropa 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 zieda 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 oġhla fil-plażma.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' posaconazole suspensjoni orali ma ġewx determinati s'issa 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. Hemm disponibbli żewġ formulazzjonijiet orali ohra, Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali u Noxafil pilloli għall-popolazzjoni pedjatrika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali

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

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 zieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali, li jwasslu sabiex il-QTc jitwal u jkun hemm każijiet rari ta' *torsades de pointes* (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

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

L-għotja flimkien waqt il-faзи 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 epatici (eż. zidiet ħfief għal moderati fl-ALT, AST, alkaline phosphatase, bilirubin totali u/jew epatite klinika) kienu rappurtati waqt kura b'posaconazole. Testijiet għoljin tal-funzjoni tal-

fwied kienu fil-parti l-kbira riversibbli 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 rrappurtati.

Posaconazole għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku minħabba esperjenza klinika limitata u l-possibilità li l-livelli fil-plażma jkunu oġhla 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-imaniġġar tal-pazjenti għandu jinkludi evalwazzjoni permezz ta' laboratorju tal-funzjoni epatika (l-aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bilirubin). It-twaqqif ta' posaconazole 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 magħruffin li jtawlu 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 minħabba raġunijiet kongeniti jew b'mod akkwizit
- Kardjomajopatiya, l-aktar meta jkun hemm insuffiċjenza kardijaka
- Sinus bradikardja
- Preżenza ta' aritmiji sintomatiċi
- L-użu fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali magħruffin li jtawwlu 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

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

Tossiċità b'vincristine

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

Tossiċità b'venetoclax

L-ġhoti 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' newtropenija (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). Irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għal gwida dettaljata.

Antibatteriċi ta' rifamycin (rifampicin, rifabutin), ċerti mediċini kontra l-aċċessjonijiet (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone), efavirenz u cimetidine

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

Funzjoni hażina gastro-intestinali

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

Glucose

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

Sodium

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

Sodium benzoate

Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg ta' sodium benzoate (E211) per għal kull 5 mL ta' suspensjoni.

Benzyl alcohol

Dan il-prodott mediċinali sa 1.25 mg ta' benzyl alcohol per għal kull 5 mL ta' suspensjoni. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet anafilattojdi.

Propylene glycol

Dan il-prodott mediċinali sa 24.75 mg ta' propylene glycol (E1520) per għal kull 5 mL ta' suspensjoni.

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-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' posaconazole rispettivament.

Rifabutin

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

Efavirenz

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' doži 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 H₂ 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 H₂ 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 waħdu. 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 taħt. 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 jittieħdu mill-ħalq u li zieda tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jkun 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. Ħafna mill-istudji dwar l-interazzjoni saru f'voluntiera b'saħħithom li jkollhom esponimenti għal posaconazole oghla meta mqabbla ma' pazjenti li jingħataw l-istess doża. L-effett ta' posaconazole fuq is-sottostrati ta' CYP3A4 jista' jkun kemmxejn aktar baxx minn dak li jidher f'voluntiera b'saħħithom, u huwa mistenni li jvarja bejn il-pazjenti minhabba l-esponiment varjabbli għal posaconazole fil-pazjenti. L-effett ta' meta jingħataw flimkien ma' posaconazole fuq il-livelli fil-plażma tas-sottostrati ta' CYP3A4 jista' jvarja wkoll fl-istess pazjent, sakemm posaconazole ma jingħataw strettament b'mod standard mal-ikel, peress li l-ikel għandu effett qawwi fuq l-esponiment ta' posaconazole (ara sezzjoni 5.2).

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

L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, halofantrine jew quinidine huwa kontra-indikat. L-użu fl-istess hin jista' jikkawża żidiet tal-konċentrazzjonijiet 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).

Alkaloidi ergot

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

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

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

Alkaloidi vinka

Ħafna mill-alkaloidi vinka (eż. vincristine u vinblastine) huma sottostrati ta' CYP3A4. L-għoti fl-istess hin ta' antifungali azole, inkluż posaconazole b'vincristine ġie assoċjat ma' reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.4). Posaconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-alkaloidi vinka li jistgħu jwasslu 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- 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-demm u reazzjonijiet avversi relatati ma' żidiet fil-livelli ta' rifabutin (eż. uvejite).

Sirolimus

L-għoti ta' doži ripetuti ta' posaconazole suspensjoni orali (400 mg darbtejn kuljum għal 16-il jum) ziedet is- C_{max} u l-AUC ta' sirolimus (2 mg doża waħda) b'medja ta' 6.7-il darba u 8.9-il darba (medda 3.1 sa 17.5-il darba), rispettivament, f'voluntiera b'saħħithom. L-effett ta' posaconazole fuq sirolimus fil-pazjenti mhux magħruf, iżda huwa mistenni li jvarja minhabba l-esponiment varjabbli għal posaconazole fil-pazjenti. L-għotja fl-istess- hin ta' posaconazole ma' sirolimus mhux rakkomandat u għandu jiġi evitat kull meta jkun possibbli. F'każ li jkun meqjus li l-għotja fl-istess- hin ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat li d-doża ta' sirolimus titnaqqas ħafna meta tkun ser tinbeda t-terapija b'posaconazole u li jkun hemm monitoraġġ frekwenti ħafna tal-koncentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' sirolimus fid-demm. 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 konċentrazzjoni 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 konċentrazzjonijiet baxxi li jaqgħu fil-parti ta' fuq tal-medda terapewtika tas-soltu għandhom jiġu mmirati u għandha tingħata attenzjoni bir-reqqa għal sinjali u sintomi kliniċi, parametri tal-laboratorju u bijopsiji tat-tessuti.

Ciclosporin

F'pazjenti b'trapjant tal-qalb li qegħdin fuq doži fissi ta' ciclosporin, posaconazole suspensjoni orali 200 mg darba kuljum zied 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 jzid il-livelli fil-plażma ta' dawn l-aġenti kontra r-retrovajrus. Wara l-għotja 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-għotja fl-istess- hin ta' posaconazole suspensjoni orali mill-ħalq (400 mg darbtejn kuljum) ma' azatanavir 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 tossiċità relatata ma' agenti 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) zied l-esponiment (AUC) ta' midazolam mogħti ġol-vina (0.05 mg/kg) bi 83 %. Fi studju ieħor b'voluntiera b'saħħithom, l-għotja ta' doži ripetuti ta' posaconazole suspensjoni orali (200 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem) zied 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 zied 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 ziedu s- C_{max} u l-AUC b' 1.6 u 6.2-il darba (medda 1.6 sa 7.6-il darba), rispettivament. Iż-żewġ doži ta' posaconazole it-tnejn li huma ziedu s- C_{max} u l-AUC ta' midazolam mill-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.

Minħabba r-riskju li l-pazjent jitraqqad għal żmien twil huwa rakkomandat li jiġi kkunsidrat li d-doži jiġu aġġustati meta posaconazole jingħata fl-istess ħin 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-għotja fl-istess- ħin ma' posaconazole. Tibdil fid-doża tal-imblukkaturi tal-kanali ta' -calcium jistgħu jkunu meħtieġa.

Digoxin

L-għotja ta' azoles oħrajn kienet assoċjata ma' zidiet fil-livelli ta' digoxin. Għalhekk, posaconazole jista' jzid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' digoxin u l-livelli ta' digoxin għandhom ikunu monitorati meta tinbeda jew titwaqqaf il-kura b' posaconazole.

Sulfonylureas

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

Ācidu all-trans retinojku (ATRA) jew tretinoin

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

Venetoclax

Meta mqabbel ma' venetoclax 400 mg mogħti waħdu, l-għoti 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 b' 1.6 darbiet u 1.9 darbiet, u l-AUC b' 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 tredidigh

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' posaconazole f'nisa waqt it-tqala. Studji fuq annimali urew hsara 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 hlief meta l-benefiċċju għall-omm ma jkunx jegħleb b'mod ċar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddiġh

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

Fertilità

Posaconazole ma kellux effett fuq il-fertilità ta' firien maskili b'dozi 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'doza 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

Minhabba li ċerti reazzjonijiet avversi (eż. sturdament, nġhas, 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 ġiet stmata f' > 2,400 pazjent u voluntiera b'saħħithom li ddaħħlu 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 mniżżla 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 fl-istudji kliniċi u/jew użu wara t-tqegħid fis-suq *

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	nawtropenja
Mhux komuni:	tromboċitopenia, lewkopenja, anemija, eżinofilja, limfadenopatija, infart fil-milsa
Rari:	sindromu ħemolitiku uremiku, purpura trombotika tromboċitopenika, pancitopenja, koagulopatija, emorraġġija
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni:	reazzjoni allergika
Rari:	reazzjoni ta' sensitività eċċessiva

Disturbi fis-sistema endokrinarja Rari:	insuffiċjenza adrenali, tnaqqis tal-gonadotropin fid-demm, psewdoadosteroniżmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni Komuni: Mhux komuni:	skwilibriju fl-elettroliti, anoressija, nuqqas ta' aptit, ipokalemija, ipomanjesimja iperglicemija, ipoglicemija
Disturbi psikjatriċi Mhux komuni: Rari:	ħolm stramb, stat konfużjonali, disturb fl-irqad disturb psicotiku, dipressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża Komuni: Mhux komuni: Rari:	parasteżija, sturdament, ngħas, uġiġħ ta' ras, disgewżja aċċessjonijiet, newropatija, ipoesteżija, tregħid, afasja, insomnija inċident ċerebrovaskulari, enċefalopatija, newropatija periferali, sinkope
Disturbi fl-ghajnejn Mhux komuni: Rari:	vista mċajpra, fotofobija, tnaqqis fl-akutezza tal-vista diplopja, skotoma
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Rari:	tnaqqis tas-smiġħ
Disturbi fil-qalb Mhux komuni: Rari:	sindrome ta' titwil tal-QT ^s , elettrokardjogramma anormali ^s , palpitażzjonijiet, 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, toraċiċi u medjastinali Mhux komuni: Rari:	sogħla, epistassi, sulluzzu, kongestjoni nażali, uġiġħ plewritiku, takipnea ipertensjoni pulmonari, pulmonite fl-interstizzju, infezzjoni fil-pulmun
Disturbi gastro-intestinali Komuni Ħafna Komuni: Mhux komuni: Rari:	tqallih rimettar, uġiġħ addominali, dijarea, dispepsja, ħalq xott, gass fl-istonku, stitikezza, skumdità anorettali pankreatite, nefha addominali, enterite, skonfort epigastriku, tifwiq, mard ta' rifluss gastroesofaġeali, edima fil-ħalq emorraġija gastro-intestinali, iljus

Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Mhux komuni: Rari:	testijiet tal-funzjoni tal-fwied jigu għoljin (ALT jizdied, AST jizdied, bilirubin jizdied, alkaline phosphatase jizdied, GGT jizdied) hsara epatoċellulari, epatite, suffejra, epatomegalija, kolestaži, tossiċità epatika, funzjoni epatika mhux normali insuffiċjenza epatika, epatite kolestatika, epatosplenomegalija, tenerezza tal-fwied, asteriksis
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda Komuni: Mhux komuni: Rari:	raxx, prurite ulċeri fil-ħalq, alopeċja, dermatite, eritema, petekje sindrome ta' Stevens Johnson, raxx vessikulari
Disturbi muskolu-skeletrici u tat-tessuti konnettivi Mhux komuni:	uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ muskoluskeletriku, uġiġħ fl-estremitàjiet
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja Mhux komuni: Rari:	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, kreatinina fid-demmm jizdied aċidożi tat-tubi renali ż-żgħhar, nefrite fl-interstizzju
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni: Rari:	disturbi menstrwali uġiġħ fis-sider
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni: Mhux komuni: Rari:	deni (ssir tahraq), astenja, għeja edima, uġiġħ, degħxiet, thossok ma tflahx, skumdità fis-sider, intolleranza għall-mediċini, thossok nervuż, infjammazzjoni mukosali edima tal-ilsien, edima tal-wiċċ
Investigazzjonijiet Mhux komuni:	tibdil fil-livelli ta' mediċini tnaqqis fil-fosfru fid-demmm, 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 gastroreżistenti 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 hsara severa fil-fwied li wasslet għall-mewt (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu 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 imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Waqt l-istudji kliniċi, pazjenti li rċevew dozi ta' posaconazole suspensjoni orali sa 1,600 mg/jum ma kellhomx reazzjonijiet avversi differenti minn dawk rrapportati f' pazjenti b' dozi aktar baxxi. Doża

eċċessiva bi żball kienet rappurtata f'pazjent wiehed li ha 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-demem. 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, derivati *triazole*, Kodiċi ATC: J02AC04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Mikrobijologija

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.

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

Reżistenza

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

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 mhumiex daqs il-breakpoints kliniċi.

Breakpoints

Il-*breakpoints* MIC ta' EUCAST għal posaconazole [suxxettibli (S); reżistenti (R)]:

- *Candida albicans*: S \leq 0.06 mg/L, R > 0.06 mg/L
- *Candida tropicalis*: S \leq 0.06 mg/L, R > 0.06 mg/L
- *Candida parapsilosis*: S \leq 0.06 mg/L, R > 0.06 mg/L

- *Candida dubliniensis*: S \leq 0.06 mg/L, R $>$ 0.06 mg/L

Fil-prezent m'hemmx dejta biżżejjed biex jiġu stabbiliti breakpoints kliniċi għal speċi oħra ta' *Candida*.

L-użu ma' agenti oħrajn kontra l-fungu

L-użu ma' terapiji kontra l-fungu m'għandux inaqas 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'infazzjonijiet 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 liposomali) jew itraconazole jew f'pazjenti li kienu intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali fi studju mhux kumparattiv 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 nġhatat qabel kemm fil-grupp ta' posaconazole (88 %) kif ukoll fil-grupp ta' kontroll minn barra (79 %).

Kif jidher f'Tabella 3, rispons b'suċċess (fejqaan komplet jew parzjali) fi tmiem il-kura deher 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 %)

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-

¹ Jinkludi speċi oħrajn anqas komuni jew speċi mhux magħrufin

il pazjent li ma kinux tolleranti għal jew kellhom infezzjonijiet li kienu refrattorji għal amphotericin B jew itraconazole, seba' pazjenti tqiesu bhala li wrew rispons.

Kromblastomikozi/Micetoma

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 erbgha kellhom micetoma, l-aktar minhabba speċi ta' *Madurella*.

Kokkidajodmikozi

11 mis-11-il pazjent kienu kkurati b'suċċess (fi tmiem il-kura kellhom fejqan komplet jew parzjali mis-sinjali u s-sintomi li kien hemm mal-linja bażi) b'posaconazole 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 izolata *C. Albicans* mal-linja bażi). Il-varjant tal-effikaċja ewlienija- kienet ir-rata ta' suċċess kliniku (definita bhala fejqan jew titjib) wara 14-il jum ta' kura. Il-pazjenti kienu kkurati b'suspensjoni orali ta' posaconazole jew fluconazole (kemm posaconazole kif ukoll fluconazole ngħataw kif ġej: 100 mg darbtejn kuljum għal ġurnata 1 segwita b'100 mg darba kuljum għal 13-il gurnata).

Ir-rati ta' rispons kliniku mill-istudju t'hawn fuq qed jidhru f'Tabella 4 hawn taht.

Intwera li posaconazole ma kienx inferjuri għal fluconazole għar-rati ta' suċċess kliniku ma' Jum 14 kif ukoll wara 4 ġimgħat minn meta ntemmet il-kura.

Tabella 4. Rati ta' suċċess kliniku f'Kandidiġa 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 bhala n-numru ta' kazijiet meqjusa li għandhom rispons kliniku (fejqan jew titjib) diviż man-numru totali ta' kazijiet 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 oghla 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 alloġeniċi, 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 inkluzi kellhom GVHD Akut ta' Grad 2 jew 3 jew kroniku estensiv (195/600, [32.5 %]) mal-bidu tal-istudju. Bhala medja t-terapija damet 80 jum għal posaconazole u 77 jum għal fluconazole.

Studju 1899 kien wiehed randomised, blinded għall-evalwatur ta' suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg tliet darbiet kuljum) kontra suspensjoni ta' fluconazole (400 mg darba kuljum) jew soluzzjoni orali ta' itraconazole (200 mg darbtejn kuljum) f'pazjenti newtropeñiċi 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 kliniċi fil-profilassi ta' Infezzjonijiet Invażivi bil-Fungu

Studju	Posaconazole suspensjoni orali	Kontroll ^a	Valur-P
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'IFIs pruvati/probabbli			
Perjodu fuq il-kura^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009
316 ^e	7/291 (2)	22/288 (8)	0.0038
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-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: 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 oġhla 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

Ma setgħet tiġi rakkomandata l-ebda doża ta' suspensjoni orali ta' posaconazole għall-pazjenti pedjatriċi. Madankollu, is-sigurtà u l-effikaċja ta' formulazzjonijiet oħra ta' posaconazole (Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali; Noxafil konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) ġew determinati f'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena. Irreferi għall-SmPC tagħhom għal informazzjoni addizzjonali.

Evalwazzjoni tal-elettrokardjogramma

Ħafna ECG's imqabbla bil-ħin li ngabru fuq perijodu ta' 12-il siegħa inkisbu qabel u wara li ngħata posaconazole suspensjoni orali (400 mg darbtejn kuljum ma' ikel b'ħafna xaħam) 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 ħafna doži li jilhq 800 mg li jittieħdu ma' ikla b'ħafna xaħam. Ma dehrux aktar żidiet fl-esponiment meta doži '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 ħafna mal-proteini (> 98 %), l-aktar mal-albumina tas-serum.

Bijotrasformazzjoni

Posaconazole m'għandux metaboli ewlenin li jiċċurkulaw u l-konċentrazzjonijiet tiegħu mhux probabbli li jinbidlu b'impedituri ta' enzimi CYP450. Mill-metaboli li jkun qad 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-kliewi hija mezz ta' eliminazzjoni minuri, b'14 % tad-doża radjutikkettata imneħħija mill-awrina (< 0.2 % tad-doża radjutikkettata tkun il-medicina originali). L-istat fiss jinkiseb wara li jkun ngħataw doži multipli għal 7 sa 10 ijiem.

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Tfal (< 18-il sena)

Wara li jingħataw 800 mg posaconazole kuljum bhala doži maqsuma għall-kura ta' infezzjonijiet invażivi tal-fungu, il-medja tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma minn 12-il pazjent ta' etajiet bejn 8 - 17-il sena (776 ng/mL) kienu simili għall-konċentrazzjonijiet minn 194 pazjent ta' etajiet bejn 18 - 64-il sena (817 ng/mL). Bl-istess mod, fi studji dwar profilassi, il-medja tal-konċentrazzjoni (C_{av}) 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'doži 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-effikaċja klinika, il-profil ta' sigurtà ta' posaconazole bejn il-pazjenti żgħażaġh u dawk anzjani kien simili.

Razza

Kien hemm tnaqqis żgħir (16 %) fl-AUC u s- C_{max} ta' posaconazole 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-infużjoni u pilloli jindika li t-tneħhija ta' posaconazole hija relatata mal-piż. F'pazjenti ta' > 120 kg, is- C_{av} jitnaqqas b'25 % u f'pazjenti ta' < 50 kg, is- C_{av} jiżdied bi 19 %. Għalhekk, huwa ssuġġerit, li jsir monitoraġġ mill-qrib għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet fungali f'pazjenti li jiżnu aktar minn 120 kg.

Insuffiċjenza renali

Wara li tingħata doża waħda ta' posaconazole suspensjoni orali, ma kienx hemm effett minn insuffiċjenza renali hafifa u moderata ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ mL/min/1.73 m²) fuq il-farmakokinetiċi ta' posaconazole, għalhekk m'hemmx bżonn 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 hafna [> 96 % CV (koeffiċjenti tal-varjanza)] imqabbel mal-gruppi renali l-oħrajn [< 40 % CV]. Madankollu, peress li posaconazole ma jiġix eliminat mill-kliewi b'mod sinifikanti, mhux mistenni li jkun hemm effett ta' insuffiċjenza renali severa fuq il-farmakokinetiċi ta' posaconazole u mhux rakkomandat li tinbidel id-doża. Posaconazole ma jitneħhiex bid-djalizi tad-demmm.

Indeboliment epatiku

Wara doża waħda ta' 400 mg posaconazole suspensjoni orali mill-ħalq lil pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (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 bħala 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 % żieda 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 hafif 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 sterojdali 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 seħħet 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' tmax-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.

Fosfolipidożi 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 dehrux bidliet fl-elettrokardjogrammi, inklużi l-intervalli QT u QTc, fi studju farmakoloġiku dwar is-sigurtà b'dożi ripetuti f'xadini b'esponimenti sistemici 4.6-il darba oġhla mill-konċentrazzjonijiet li jinkisbu b'dożi terapewtiċi fil-bnedmin. L-ekokardjografija ma wriet l-ebda indikazzjoni ta' dikumpens kardjaku fi studju farmakoloġiku dwar dożi ripetuti dwar is-sigurtà f'firien b'esponimenti sistemici 1.4-il darba oġhla minn dawk li jinkisbu bit-terapija. Żidiet fil-pressjonijiet sistoliċi u arterjali (sa 29 mm-Hg) deheru f'firien u xadini b'esponimenti sistemici 1.4-il darba u 4.6-il darba oġhla 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-soppravivenza 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 b'hala 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 indikaw xi perikli speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Polysorbate 80

Simeticone

Sodium benzoate (E211)

Sodium citrate dihydrate

Citric acid monohydrate

Glycerol

Xanthan gum

Glucose likwidu

Titanium dioxide (E171)

Togħma artifiċjali ta' ċirasa li fiha benzyl alcohol u propylene glycol (E1520)

Ilma purifikat

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kontenitur mhux miftuħ: 3 snin

Wara li l-kontenitur jinfetaħ l-ewwel darba: 4 ġimġhat

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Tagħmlux fil-friza.

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

105 mL ta' suspensjoni orali fi flixxkun (ħġieġ kannella jagħti fl-oranġjo tat-tip IV) magħluq b'għatu tal-plastik reżistenti għat-tfal (polypropylene) u kuċċarina għal kejl (polystyrene) b'2 marki tal-kejl: 2.5 mL u 5 mL.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/05/320/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Ottubru 2005

Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Ottubru 2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

<{XX/SSSS}>

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Noxafil 100 mg pilloli gastro-reżistenti

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola gastro-reżistenti (pillola)

Pillola forma ta' kapsula, miksija bl-isfar, b'tul ta' 17.5 mm u mnaqqxa "100" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Noxafil pilloli gastro-reżistenti huma indikati għall-użu fil-kura tal-infezzjonijiet fungali li ġejjin fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Aspergillożi invażiva

Noxafil pilloli gastro-reżistenti huma indikati għall-użu fil-kura tal-infezzjonijiet fungali li ġejjin f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' sentejn li jiżnu aktar minn 40 kg u fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Aspergillożi invażiva f'pazjenti b'mard li huwa refrattarju għal amphotericin B jew itraconazole jew f'pazjenti intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali;
- Fusarjożi f'pazjenti b'mard li jkun refrattorju għal amphotericin B jew f'pazjenti intolleranti għal amphotericin B;
- Kromblastomikożi u miċetoma f'pazjenti b'mard li jkun refrattorju għal itraconazole jew f'pazjenti intolleranti għal itraconazole;
- Kokkidajomikożi f'pazjenti b'mard li jkun refrattorju għal amphotericin B, itraconazole jew fluconazole jew f'pazjenti intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali.

Ir-refrattorjetà hija definita bħala l-progressjoni tal-infezzjoni jew in-nuqqas ta' titjib wara minimu ta' 7 ijiem ta' doži terapewtiċi preċedenti ta' terapija antifungali effettiva.

Noxafil pilloli gastro-reżistenti huma indikati wkoll għall-profilassi ta' infezzjonijiet fungali invażivi fil-pazjenti pedjatriċi li ġejjin minn età ta' sentejn li jiżnu aktar minn 40 kg u fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu kimoterapija ta' remissjoni-induzzjoni għal lewkimja majelogenuża akuta (AML) jew għal sindromi majelodisplastiki (MDS) li jkunu mistennija li jikkawżaw newtopenija fit-tul u li jkunu f'riskju għoli li jiżviluppaw infezzjonijiet fungali invażivi;
- Persuni li jkunu rċevew trapjant ta' ċelloli staminali ħematopojetiki (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 invażivi.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Noxafil suspensjoni orali għall-użu f'kandidijasi orofaringali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbenda minn tabib li jkollu esperjenza fl-immaniġġar ta' infezzjonijiet fungali jew fil-kura ta' appoġġ ta' pazjenti f'riskju-għoli li għalihom posaconazole huwa indikat bħala profilassi.

In-non-interkambjalità bejn Noxafil pilloli u Noxafil suspensjoni orali

Il-pilloli m'għandhiex tiġi inter-skambjata mas-suspensjoni orali minħabba d-differenzi bejn dawn iż-żewġ formulazzjonijiet fil-frekwenza ta' dożaġġ, għoti mal-ikel u l-koncentrazzjoni tal-medicina fil-plażma milhuqa. Għaldaqstant, segwi r-rakkomandazzjonijiet tad-doża speċifiki għal kull formulazzjoni.

Požoloġija

Noxafil huwa disponibbli wkoll bħala 40 mg/mL suspensjoni orali, 300 mg ta' koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni, u 300 mg trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali. Il-pilloli Noxafil generalment jipprovdu esponiment oġġla tal-medicina fil-plażma minn Noxafil suspensjoni orali kemm taht kundizzjonijiet ta' tmigh kif ukoll ta' sawm. Għalhekk, il-pilloli huma l-formulazzjoni ppreferuta biex jiġu ottimizzati l-koncentrazzjonijiet fil-plażma.

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

Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali huwa rakkomandat għal użu orali f'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn u aktar li jiżnu 40 kg jew inqas. Irreferi għall-SmPC tat-trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ.

Tabella 1. Doża rakkomandata f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' sentejn li jiżnu aktar minn 40 kg u fl-adulti skont l-indikazzjoni

Indikazzjoni	Doża u tul tat-terapija (Ara sezzjoni 5.2)
Trattament ta' aspergillozi invażiva (għall-adulti biss)	Loading dose ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg jew 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni) darbtejn fil-ġurnata fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg jew 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni) darba kuljum fil-jiem ta' wara. Kull doża ta' pillola tista' tittiehed mingħajr konsiderazzjoni għat-tehid tal-ikel. Id-durata tat-terapija totali rakkomandata hija ta' 6-12-il ġimgħa. Il-qlib bejn għoti ġol-vini u orali huwa xieraq meta jkun indikat klinikament.
Infezzjonijiet fungali invażivi li jkunu refrattorji (IFI)/pazjenti b'IFI li jkunu intolleranti għat-terapija tal-ewwel għażla	Loading dose ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg) darbtejn fil-ġurnata fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg) darba kuljum fil-jiem ta' wara. Kull doża tista' tittiehed mingħajr konsiderazzjoni għat-tehid tal-ikel. It-tul tat-terapija għandu jkun ibbażat fuq is-severità tal-marda sottostanti, l-irkupru mill-immunosoppressjoni, u r-rispons kliniku.

Indikazzjoni	Doża u tul tat-terapija (Ara sezzjoni 5.2)
Profilassi ta' infezzjonijiet fungali invażivi	Loading dose ta' 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg) darbtejn fil-ġurnata fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg (tliet pilloli ta' 100 mg) darba kuljum fil-jiem ta' wara. Kull doża tista' tittiehed mingħajr konsiderazzjoni għat-teħid tal-ikel. It-tul tat-terapija huwa bbażat fuq l-irkupru min-newtrogenija jew l-immunosoppressjoni. Għall-pazjenti b'lewkimja majeloġenuża akuta jew sindromi majelodisplastici, il-profilassi b'Noxafil għandha tibda diversi jiem qabel il-bidu mistenni tan-newtrogenija u tkompli għal 7 ijiem wara li l-għadd tan-newtrofili jitla' għal aktar minn 500 cellola kull mm ³ .

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' posaconazole fit-tfal u adolexxenti ta' taht is-sentejn ma ġewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

Noxafil pilloli gastro-reżistenti jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma u m'għandhomx jiġu mfarrka, mimghuda, jew imkissra.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

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

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

L-għotja flimkien waqt 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 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.

Tossicità epatika

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

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

Monitoraġġ tal-funzjoni epatika

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

Titwil tal-QTc

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

- Titwil kongenitali jew akkwizit tal-QTc
- Kardjomijopatija, speċjalment fil-preżenza ta' insuffiċjenza tal-qalb
- Bradikardija tas-sinus
- Preżenza ta' aritmiji bis-sintomi
- L-użu fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li huma magħrufin li jtawlu l-intervall QTc (għajr dawk imsemmija f'sezzjoni 4.3).

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

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

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

Midazolam u benzodiazepines oħra

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

Tossicità b'vincristine

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

Tossicità b'venetoclax

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

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

Il-koncentrazzjonijiet 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).

Espożizzjoni tal-plasma

Il-koncentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plasma wara l-ghoti ta' pilloli ta' posaconazole huma generalment oghla minn dawk miksubin b' suspensjoni orali ta' posaconazole. Il-koncentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plasma wara l-ghoti 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*.

Sodium

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

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

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq posaconazole

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

Rifabutin

Rifabutin (300 mg darba kuljum) naqqas is- C_{max} (koncentrazzjoni massima fil-plażma) u l-AUC (erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni 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 jiġi evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju. Ara wkoll aktar '1 isfel dwar l-effett ta' posaconazole fuq il-livelli fil-plażma ta' rifabutin.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg darba kuljum) naqqas is- C_{max} u l-AUC ta' posaconazole b' 45 % u 50 %, rispettivament. L-użu fl-istess hin 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-koncentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plażma. Jekk ikun meħtieġ li jingħataw flimkien, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet fungali. L-ghoti ta' dozi ripetuti ta' fosamprenavir (700 mg darbtejn kuljum x 10 ijiem) naqqas is- C_{max} u l-AUC tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg darba kuljum fl-1^{we} jum, 200 mg darbtejn kuljum fit-2ⁿⁱ jum, imbagħad 400 mg darbtejn kuljum x 8 jiem) b' 21 % u 23 %, rispettivament. Mhux magħruf l-effett ta' posaconazole fuq il-livelli ta' fosamprenavir meta fosamprenavir jingħata ma' ritonavir.

Phenytoin

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

Antagonisti tar-riċetturi H_2 u inibituri tal-pompa tal-proton

Ma kinux osservati effetti klinikament rilevanti meta l-pilloli ta' posaconazole ntużaw fl-istess ħin ma' antaċidi, antagonisti tar-riċetturi H_2 u inibituri tal-pompa tal-proton. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża tal-pilloli ta' posaconazole meta l-pilloli ta' posaconazole jintużaw fl-istess ħin ma' antaċidi, antagonisti tar-riċetturi H_2 u inibituri tal-pompa tal-proton.

Effetti ta' posaconazole fuq prodotti mediċinali oħra

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

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

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

Alkalojdi tal-ergotina

Posaconazole jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-alkalojdi tal-ergotina (ergotamine u dihydroergotamine), li jista' jwassal għal ergotizmu. L-ġhoti fl-istess ħin ta' posaconazole u alkalojdi tal-ergotina huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

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

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

Alkalojdi vinka

Ħafna mill-alkalojdi vinka (eż. vincristine u vinblastine) huma sottostrati ta' CYP3A4. L-ġhoti fl-istess ħin ta' antifungali azole, inkluż posaconazole b'vincristine ġie assoċjat ma' reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.4). Posaconazole jista' jżid il-koncentrazzjonijiet tal-plażma tal-alkalojdi vinka li jista' jwassal għal newrotossicità u reazzjonijiet avversi serji oħra. Għalhekk, ħalli 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 ħin ta' posaconazole u rifabutin għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-

riskju (ara wkoll aktar 'il fuq għall-effett ta' rifabutin fuq il-livelli ta' posaconazole fil-plażma). Jekk dawn il-prodotti mediċinali jingħataw fl-istess ħin, huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-għadd shiħ tad-demmm u tar-reazzjonijiet avversi relatati ma' zidiet fil-livelli ta' rifabutin (eż. uveite).

Sirolimus

L-għoti ta' doži ripetuti ta' suspensjoni orali ta' posaconazole (400 mg darbtejn kuljum għal 16-il jum) zied is- C_{max} u l-AUC ta' sirolimus (doża waħda ta' 2 mg) b'medja ta' 6.7 darbiet u 8.9 darbiet (medda 3.1 sa 17.5-il darba), rispettivament, f'individwi b'saħħithom. L-effett ta' posaconazole fuq sirolimus fil-pazjenti mhuwiex magħruf, iżda huwa mistenni li jvarja minħabba l-esponiment varjabbli għal posaconazole fil-pazjenti. L-għoti fl-istess ħin ta' posaconazole ma' sirolimus mhuwiex rakkomandat u għandu jiġi evitat kull meta jkun possibbli. Jekk ikun meqjus li l-għoti fl-istess ħin ma jistax jiġi evitat, f'dak il-każ huwa rakkomandat li d-doża ta' sirolimus titnaqqas ħafna meta tkun ser tinbeda t-terapija b'posaconazole u li jkun hemm monitoraġġ frekwenti ħafna tal-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' sirolimus fid-demmm shiħ. Il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus għandhom jitkejlu fil-bidu, waqt l-għoti fl-istess ħin, u meta titwaqqaf il-kura b'posaconazole, u d-doži ta' sirolimus għandhom jiġu aġġustati kif meħtieġ. Għandu jiġi nnotat li r-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' sirolimus u l-AUC tinbidel waqt l-għoti fl-istess ħin ma' posaconazole. 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-sinjali u s-sintomi kliniċi, il-parametri tal-laboratorju u l-bijopsiji tat-tessuti.

Ciclosporin

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

Tacrolimus

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

Inibituri tal-protease tal-HIV

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

Midazolam u benzodiazepines oħra metabolizzati permezz ta' CYP3A4

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

Minħabba r-riskju ta' sedazzjoni mtawla, huwa rakkomandat li jiġu kkunsidrati aġġustamenti fid-doża meta posaconazole jingħata fl-istess ħin ma' kwalunkwe benzodiazepine ieħor li jiġi metabolizzat permezz ta' CYP3A4 (eż. midazolam, triazolam, alprazolam) (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Digoxin

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

Sulfonylureas

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

Aċidu all-trans retinojku (ATRA) jew tretinoin

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

Venetoclax

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

Irreferi għall-SmPC ta' venetoclax.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

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

Treddiġh

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

Fertilità

Posaconazole ma kellux effett fuq il-fertilità tal-firien irġiel b'dozi sa 180 mg/kg (3.4 darbiet il-pillola ta' 300 mg fuq il-baži tal-konċentrazzjonijiet fissi fil-plażma fil-pazjenti) jew tal-firien nisa b'doża sa 45 mg/kg (2.6 darbiet il-pillola ta' 300 mg fuq il-baži tal-konċentrazzjonijiet fissi fil-plażma fil-pazjenti). Ma hemm l-ebda esperjenza klinika li tivvaluta l-impatt ta' posaconazole fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Posaconazole pilloli

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

Is-sigurtà ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u posaconazole pillola għet ivvalutata f' 288 pazjent irreġistrati fi studju kliniku ta' aspergillozi li minnhom 161 pazjent irċievew il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u 127 pazjent irċievew il-formulazzjoni tal-pillola.

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

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

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

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fi hdan is-sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht 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 tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-ġisem u l-frekwenza rrapportati fl-istudji 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' sensitività eċċessiva
Disturbi fis-sistema endokrinarja Rari:	insuffiċjenza adrenali, tnaqqis tal-gonadotropin fid-demem, psewdoadosteroniżmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni Komuni: Mhux komuni:	skwilibriju fl-elettroliti, anoressija, nuqqas ta' aptit, ipokalemija, ipomanjesimja iperglicemija, ipoglicemija
Disturbi psikjatriċi Mhux komuni: Rari:	ħolm stramb, stat konfużjonali, disturb fl-irqad disturb psicotiku, dipressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża Komuni: Mhux komuni: Rari:	parasteżija, sturdament, nġhas, uġiġħ ta' ras, disġewżja 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 [§] , elettrokardjogramma anormali [§] , palpatazzjonijiet, 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, trombozi fil-vini fondi

Disturbi respiratorji, toraċiċi 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 Komuni: Mhux komuni: Rari:	itqallih rimettar, uġiġh addominali, dijarea, dispepsja, ħalq xott, gass fl-istonku, stitikezza, skumdità anorettali pankreatite, nefha addominali, enterite, skonfort epigastriku, tifwiq, mard ta' rifluss gastroesofaġeali, edima fil-ħalq emorraġija gastrointestinali, iljus
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Mhux komuni: Rari:	testijiet tal-funzjoni tal-fwied jiġu għoljin (ALT jiżdzied, AST jiżdzied, bilirubin jiżdzied, alkaline phosphatase jiżdzied, GGT jiżdzied) ħsara epatoċellulari, epatite, suffejra, epatomegalija, kolestażi, tossiċità epatika, funzjoni epatika mhux normali insuffiċjenza epatika, epatite kolestatika, epatosplenomegalija, tenerezza tal-fwied, asteriksis
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni: Mhux komuni: Rari:	raxx, prurite ulċeri fil-ħalq, alopeċja, dermatite, eritema, petekje sindrome ta' Stevens Johnson, raxx vessikulari
Disturbi muskolu-skeletrici u tat-tessuti konnettivi Mhux komuni:	uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-għonq, uġiġh muskoluskeletriku, uġiġh fl-estremitàjiet
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja Mhux komuni: Rari:	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, kreatinina fid-demmm jiżdzied aċidożi tat-tubi renali ż-żgħhar, nefrite fl-interstizzju
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni: Rari:	disturbi menstruwali uġiġh fis-sider
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata Komuni: Mhux komuni: Rari:	deni (ssir taħraq), astenja, għeja edima, uġiġh, degħxiet, thossok ma tiflaħx, skumdità fis-sider, intolleranza għall-mediċini, thossok nervuż, infjammazzjoni mukosali edima tal-ilsien, edima tal-wiċċ
Investigazzjonijiet Mhux komuni:	itbidil fil-livelli ta' mediċini tnaqqis fil-fosfru fid-demmm, 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 gastroreżistenti għal suspensjoni orali.

§ 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-suspensjoni orali ta' posaconazole, gie rrapportat korrimment epatiku sever b'eżitu fatali (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

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

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikotiċi għall-użu sistemiku, derivattivi tat-triazole, Kodiċi ATC: J02AC04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Mikrobijoloġija

Posaconazole ntweraw li huwa effettiv *in vitro* kontra l-mikroorganismi li ġejjin: speċi ta' *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), speċi ta' *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, u l-ispeċi ta' *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, u *Rhizopus*. It-tagħrif mikrobijoloġiku jissuġġerixxi li posaconazole huwa attiv kontra *Rhizomucor*, *Mucor*, u *Rhizopus*; madankollu t-tagħrif kliniku għadu limitat wisq biex tiġi valutata l-effikaċja ta' posaconazole kontra dawn l-aġenti kawżattivi.

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

Reżistenza

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

Valuri ta' limitu Epidemjologiku (ECOFF - *Epidemiological Cut-off*) għal *Aspergillus spp.*
Il-valuri ECOFF għal posaconazole, li jiddistingwu l-popolazzjoni li tinstab fin-natura mill-izolati b'reżistenza akkwizita, kienu stabbiliti bil-metodologija EUCAST.

Valuri ECOFF tal-EUCAST:

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

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

Breakpoints

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

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

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

Kombinazzjoni ma' sustanzi antifungali oħra

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

Esperjenza klinika

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

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

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

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

Tabella 3. Studju 1 tat-trattament ta' aspergillożi 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 mortalità/eżitu ħażin), permezz tal-iskema ta' ppeżar ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

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

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

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

L-Istudju 5615 kien studju multicentri mhux komparattiv li twettaq sabiex jiġu evalwati l-proprietajiet farmakokinetiċi, 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 gie bridged mat-tagħrif eżistenti (inkluż it-tagħrif dwar l-effikaċja) bis-suspensjoni orali.

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

Inġabru kampjuni farmakokinetiċi serjali f'Jum 1 u fl-istat fiss f'Jum 8 għall-pazjenti kollha ta' Parti 1 u subsett ta' pazjenti ta' Parti 2. Barra minn hekk, inġabru kampjuni farmakokinetiċi mhux numerużi f'diversi jiem matul l-istat fiss qabel id-doża li jmiss (C_{min}) għal popolazzjoni akbar ta' pazjenti. Fuq il-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 taht 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-esponiment (Cav) wara l-ġhoti tal-pillola ta' posaconazole u s-suspensjoni orali ta' posaconazole b'doži terapewtiċi fil-pazjenti deskritti bħala analiżi tal-quartile. L-esponimenti wara l-ġhoti tal-pillola huma generalment oġhla minn, iżda jirkbu fuq, l-esponimenti wara l-ġhoti tas-suspensjoni orali ta' posaconazole.

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

	Pillola ta' posaconazole	Suspensjoni orali ta' posaconazole		
	Profilassi fl-AML u l-HSCT Studju 5615	Profilassi fil-GVHD Studju 316	Profilassi fin-Newtrogenija Studju 1899	Kura - Aspergillozi Invażiva Studju 0041
	300 mg darba kuljum (Jum 1 300 mg darbtejn kuljum)*	200 mg tliet darbiet kuljum	200 mg tliet darbiet kuljum	200 mg erba' darbiet kuljum (dħul l-isptar) 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 irċevew 200 mg darba kuljum (Jum 1 200 mg darbtejn kuljum)				

Sommarju tal-istudji bis-suspensjoni orali ta' posaconazole

Aspergillozi invażiva

800 mg/jum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole f'doži maqsuma ġew evalwati għall-kura ta' aspergillozi invażiva f'pazjenti b'mard li kien refrattorju għal amphotericin B (inklużi formulazzjonijiet liposomali) jew itraconazole jew f'pazjenti li kienu intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali fi studju mhux komparattiv b'terapija ta' salvataġġ (Studju 0041). Ir-riżultati kliniċi kienu mqabbla ma' dawk fi grupp ta' kontroll estern li nkiseb minn revizjoni retrospettiva tad-dokumenti mediċi. Il-grupp ta' kontroll estern kien jinkludi 86 pazjent ikkurati bit-terapija disponibbli (bħal hawn fuq) fil-parti l-kbira fl-istess hin u fl-istess postijiet bħall-pazjenti kkurati b'posaconazole. Il-biċċa l-

kbira tal-każijiet ta' aspergillożi kienu meqjusa li huma refrattorji għat-terapija preċedenti kemm fil-grupp li ha posaconazole (88 %) kif ukoll fil-grupp ta' kontroll estern (79 %).

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

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

	Suspensjoni orali ta' posaconazole	Grupp ta' kontroll estern
Rispons Globali	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Suċċess skont l-Ispeċi Kollha kkonfermati b'mod mikologiku <i>Aspergillus</i> spp. ²		
<i>A. fumigatus</i>	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. flavus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. terreus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. niger</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium spp.

11 minn 24 pazjent li kellhom fusarjożi ppruvata jew probabbli ġew ikkurati b'suċċess bi 800 mg/jum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole f'dożi maqsuma għal perjodu medjan ta' 124 jum u sa 212-il jum. Fost tmintax-il pazjent li kienu intolleranti jew kellhom infezzjonijiet refrattorji għal amphotericin B jew itraconazole, seba' pazjenti kienu kklassifikati bħala li wrew rispons.

Kromoblastomikożi/Miċetoma

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

Kokkidajojdomikożi

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

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

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

Studju 316 kien studju double-blind, aleatorju tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg tliet darbiet kuljum) kontra l-kapsuli ta' fluconazole (400 mg darba kuljum) f'riċevituri ta' trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiči alloġeniċi li kellhom mard tal-impjant kontra l-host (GVHD). L-endpoint primarju tal-effikaċja kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli 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/probabbli matul il-perjodu tal-kura (l-ewwel doża sal-aħħar doża tal-prodott mediċinali studjat + 7 ijiem). Il-maġġoranza (377/600, [63 %]) tal-pazjenti inklużi 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-

² Tinkludi speċi oħrajn anqas komuni jew speċi mhux magħrufa

suspensjoni orali ta' itraconazole (200 mg darbtejn kuljum) f'pazjenti newtropeniċi li kienu qegħdin jirċievu kimoterapija ċitotossika għal lewkimja majeloġenuża akuta jew sindromi majelodisplastiki. L-endpoint primarju tal-effikaċja kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli kif determinati minn bord ta' esperti esterni indipendenti, blinded matul il-perjodu tal-kura. Endpoint sekondarju importanti kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli 100 jum wara l-għażla aleatorja. Id-dijanjsi għda ta' lewkimja majeloġenuża akuta kienet l-aktar kundizzjoni sottostanti komuni (435/602, [72 %]). It-terapija damet medja ta' 29 jum għal posaconazole u 25 jum għal fluconazole/itraconazole.

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

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

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

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

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

b: Fl-Istudju 1899 dan kien il-perjodu mill-għażla aleatorja sal-ahħar doża tal-prodott mediċinali studjat u sebat ijiem aktar; fl-Istudju 316 dan kien il-perjodu mill-ewwel doża sal-ahħar doża tal-prodott mediċinali studjat u 7 ijiem aktar.

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

d: Kollha magħżula b'mod aleatorju

e: Kollha kkurati

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

Studju	Suspensjoni orali ta' posaconazole	Kontroll ^a	
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'Aspergillozi ppruvata/probabbli			
Perjodu fuq il-kura^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
Perjodu 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-ahħar doża tal-prodott mediċinali studjat u 7 ijiem aktar; fi Studju 316 dan kien il-perjodu mill-ewwel doża sal-ahħar doża tal-prodott mediċinali studjat u 7 ijiem aktar.

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

d: Kollha magħżula b'mod aleatorju

e: Kollha kkurati

Fi Studju 1899, kien osservat tnaqqis sinifikanti fil-mortalità mill-kawżi kollha favur posaconazole [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) p= 0.048]. Fuq il-baži tal-istimi ta' Kaplan-Meier, il-probabbiltà ta' sopravivenza sa jum 100 wara l-għażla aleatorja, kienet konsiderevolment oġhla għar-

riċevituri ta' posaconazole; dan il-benefiċċju ta' sopravivenza ntwera meta l-analiżi qieset il-kawżi kollha ta' mwiet ($P=0.0354$) kif ukoll l-imwiet relatati ma' IFI ($P=0.0209$).

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

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm esperjenza pedjatrika limitata għall-pilloli ta' posaconazole.

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' posaconazole (Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali; Noxafil konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) ġew determinati f'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena. L-użu ta' posaconazole f'dawn il-gruppi ta' età huwa appoġġjat minn evidenza minn studji adegwati u kkontrollati sew ta' posaconazole fl-adulti u *data* farmakokinetika u tas-sigurtà minn studji pedjatriċi (ara sezzjoni 5.2). Ma ġie identifikat l-ebda sinjal ta' sigurtà ġdid assoċjat mal-użu ta' posaconazole f'pazjenti pedjatriċi fl-istudji pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8).

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

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Evalwazzjoni tal-elettrokardjogrammi

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Relazzjonijiet farmakokinetiċi / farmakodinamiċi

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

Assorbiment

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

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

Il-konċentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plasma wara l-għoti 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-għoti 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 jehel hafna mal-proteini (> 98 %), l-aktar mal-albumina tas-serum.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

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

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

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

L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' posaconazole fil-pazjenti tissuggerixxi li r-razza, is-sess, l-indeboliment tal-kliewi u l-marda (profilassi jew trattament) m'ghandhom 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 giet evalwata f'pazjenti pedjatriċi. Wara l-ghoti ta' 800 mg kuljum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole bhala doża maqsuma għall-kura ta' infezzjonijiet fungali invażivi, il-medja tal-konċentrazzjonijiet minimi fil-plażma minn 12-il pazjent b'etajiet minn 8 - 17-il sena (776 ng/mL) kienu simili għall-konċentrazzjonijiet minn 194 pazjent b'etajiet minn 18 - 64 sena (817 ng/mL). Mhux disponibbli tagħrif farmakokinetiku minn pazjenti pedjatriċi ta' taht it-8 snin. Bl-istess mod, fl-istudji dwar profilassi, il-konċentrazzjoni medja ta' posaconazole fi stat fiss kienet komparabbli bejn għaxar adolexxenti (13-17-il sena) għas-C_{av} miksub fl-adulti (≥ 18-il sena).

Sess

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

Anzjani

Ma kinux osservati differenzi globali fis-sigurtà bejn il-pazjenti anzjani u l-pazjenti iżgħar fl-età.

Il-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u pilloli jindika li t-tneħhija ta' posaconazole hija relatata mal-età. $IS-C_{av}$ ta' posaconazole ġeneralment huwa komparabbli bejn pazjenti iżgħar fl-età u dawk anzjani (età ta' ≥ 65 sena); madankollu, $is-C_{av}$ jiżdied bi 11 % fil-pazjenti anzjani ħafna (≥ 80 sena). Għalhekk, huwa ssuġġerit li l-pazjenti anzjani ħafna (≥ 80 sena) jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti avversi.

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

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

Razza

M'hemmx dejta suffiċjenti bejn razzi 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-popolazzjoni ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u pilloli jindika li t-tneħhija ta' posaconazole hija relatata mal-piż. F'pazjenti ta' > 120 kg, $is-C_{av}$ jitnaqqas b'25 % u f'pazjenti ta' < 50 kg, $is-C_{av}$ jiżdied bi 19 %. Għalhekk huwa ssuġġerit li jsir monitoraġġ mill-qrib għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet fungali f'pazjenti li jiżnu aktar minn 120 kg.

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

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

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

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

Ma deherux effetti fuq l-elettrokardjogrammi, inklużi l-intervalli QT u QTc, fi studju dwar ta' sigurtà farmakoloġika b'doži ripetuti fuq ix-xadini b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' 8.5 darbiet akbar mill-konċentrazzjonijiet miksuba b'doži terapewtiċi fil-bnedmin. L-ekokardjografija ma żvelat l-ebda indikazzjoni ta' dikumpens tal-qalb fi studju ta' sigurtà farmakoloġika b'doži ripetuti fil-firien b'esponiment sistemiku ta' 2.1 darbiet akbar minn dak miksub b'mod terapewtiku. Deheru židiet fil-pressjonijiet tad-demem 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 daww 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 daww miksuba b'doži terapewtiċi fil-bnedmin, posaconazole kkawża varjazzjonijiet u malformazzjonijiet skeletali, distoċja, žieda fit-tul tat-tqala, tnaqqis fid-daqs medju tal-frieħ u tas-sopravivenza wara t-twelid. Fil-fniek, posaconazole kien embrijotossiku b'esponimenti akbar minn daww miksuba b'doži terapewtiċi. Kif deher b'sustanzi antifungali azole oħra, dawn l-effetti fuq ir-riproduzzjoni kienu meqjusa li huma minħabba effett fuq l-isteroġdoġenesi 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-vini ta' posaconazole fi klieb ta' età żgħira hafna (li ngħataw doża minn età ta' ġimagħtejn sa 8 ġimgħat) ġiet osservata žieda fl-inċidenza ta' tkabbir tal-ventrikolu tal-moħħ fl-annimali ttrattati meta mqabbel ma' annimali ta' kontroll konkurrenti. Ma ġiet osservata l-ebda differenza fl-inċidenza ta' tkabbir tal-ventrikolu tal-moħħ bejn l-annimali ta' kontroll u daww ittrattati wara l-perjodu sussegwenti mingħajr trattament ta' 5 xhur. Ma kien hemm l-ebda anormalità newroloġika, fl-imġiba jew fl-iżvilupp fil-klieb b'din is-sejba, u ma deherix sejba tal-moħħ simili b'jew għoti orali ta' posaconazole lil klieb żgħar (età ta' 4 ijiem sa 9 xhur) jew bl-għoti ġol-vini ta' posaconazole lil klieb żgħar (età ta' 10 ġimgħat sa 23 ġimgħa). Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhux magħruf.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hypromellose acetate succinate
Cellulose, microcrystalline
Hydroxypropylcellulose (E463)
Silica dental type
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola
polyvinyl alcohol
macrogol 3350
titanium dioxide (E171)
talc
iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Noxafil 100 mg pilloli gastro-reżistenti huma ppakkjati f' folja laminata tal-PVC/polychlorotrifluoroethylene b'għatu tal-aluminju tat-tip 'push-through'.

Noxafil pilloli gastro-reżistenti huma ppakkjati f' folja f' pakketti ta' 24 (2x12) jew 96 (8x12) pillola.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/05/320/002	24 pillola
EU/1/05/320/003	96 pillola

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Ottubru 2005
Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Ottubru 2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

<{XX/SSSS}>

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Noxafil 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 300 mg ta' posaconazole.

Kull mL fih 18 mg ta' posaconazole.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett fih 462 mg (20 mmol) ta' sodju.

Kull kunjett fih 6,680 mg ta' cyclodextrin (bħala Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD)).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar, mingħajr kulur sa isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Noxafil konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet tal-fungu f'adulti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Aspergillożi invażiva

Noxafil konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa indikat għall-użu fit-trattament tal-infezzjonijiet fungali li għejjin f'pazjenti adulti u pedjatriċi minn età ta' sentejn (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Aspergillożi invażiva f'pazjenti b'mard li huwa refrattarju għal amphotericin B jew itraconazole jew f'pazjenti intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali;
- Fusarjożi f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal amphotericin B jew f'pazjenti intolleranti għal amphotericin B;
- Kromblastomikożi u micetoma f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal itraconazole jew f'pazjenti intolleranti għal itraconazole;
- Kokkidajomikożi f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal amphotericin B, itraconazole jew fluconazole jew f'pazjenti intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali.

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

Noxafil konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa indikat ukoll għal profilassi ta' infezzjonijiet tal-fungu invasiwa fil-pazjenti adulti u pedjatriċi li għejjin minn età ta' sentejn (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

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

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Noxafil suspensjoni orali għall-użu f'kandidjażi orofaringeali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Noxafil huwa disponibbli wkoll għal għoti orali (Noxafil 100 mg pilloli gastroreżistenti, 40 mg/mL suspensjoni orali, u 300 mg trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali). Huwa rakkomandat il-qlib għal għoti orali hekk kif il-kundizzjoni tal-pazjent tkun tippermetti dan (ara sezzjoni 4.4).

Id-doża rakkomandata tidher f'Tabella 1.

Tabella 1. Doża rakkomandata skont l-indikazzjoni

Indikazzjoni	Doża u tul tat-terapija (ara sezzjoni 5.2)
Trattament ta' aspergillozi invażiva (għall-adulti biss)	<p>Loading dose ta' 300 mg Noxafil (300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jew tliet pilloli ta' 100 mg) darbtejn fil-gurnata fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg (300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jew tliet pilloli ta' 100 mg) darba kuljum fil-jiem ta' wara.</p> <p>Kull doża ta' pillola tista' tittiehed mingħajr konsiderazzjoni għat-tehid tal-ikel.</p> <p>It-tul tat-terapija totali rakkomandat huwa ta' 6-12-il gimgħa.</p> <p>Il-qlib bejn għoti ġol-vini u orali huwa xieraq meta jkun indikat klinikament.</p>
Infezzjonijiet fungali invażivi refrattarji (IFI)/pazjenti b'IFI li ma jifilhux għat-terapija tal-ewwel għażla	<p>Adulti:</p> <p>Doża ta' tagħbija ta' 300 mg Noxafil darbtejn kuljum fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg darba kuljum minn hemm 'il quddiem. It-terapija għandha ddum skon is-severità tal-infezzjoni li jkun hemm, irkupru minn sopressjoni tas-sistema immuni u r-rispons kliniku.</p>
	<p>Pazjenti pedjatriċi li għandhom sentejn sa inqas minn 18-il sena:</p> <p>Doża ta' tagħbija ta' 6 mg/kg (sa massimu ta' 300 mg) darbtejn kuljum fl-ewwel jum, imbagħad 6 mg/kg (sa massimu ta' 300 mg) darba kuljum wara dan. It-terapija għandha ddum skont is-severità tal-infezzjoni li jkun hemm, irkupru minn sopressjoni tas-sistema immuni u r-rispons kliniku.</p>
Profilassi ta' infezzjonijiet fungali infettivi	<p>Adulti:</p> <p>Doża ta' tagħbija ta' 300 mg Noxafil darbtejn kuljum fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg darba kuljum minn hemm 'il quddiem. It-terapija għadha ddum skont l-irkupru min-newtropaenja jew l-immunosoppressjoni. Għal pazjenti b'AML jew MDL, il-profilassi b'Noxafil għandha tibda hafna granet qabel ma tkun mistennija li tfeġġ in-newtropaenja u titkompla għal 7 ijiem wara li l-għadd tan-newtrofili jitla' fuq il-500 ċellula kull mm³.</p>
	<p>Pazjenti pedjatriċi li għandhom sentejn sa inqas minn 18-il sena:</p> <p>Doża ta' tagħbija ta' 6 mg/kg (sa massimu ta' 300 mg) darbtejn kuljum fl-ewwel jum, imbagħad 6 mg/kg (sa massimu ta' 300 mg) darba kuljum wara dan. It-terapija ddum skont l-irkupru minn newtropaenja jew sopressjoni tas-sistema immuni. Għal</p>

	pazjenti b'lewkimja mijeloġena akuta jew sindromi mijelodisplastici, il-profilassi b'Noxafil għandha tibda diversi jiem qabel il-bidu antiċipat ta' newtrogenja u ddum 7 ijiem wara li l-għadd ta' newtrofili jogħla għal aktar minn 500 ċellula għal kull mm ³ .
--	--

Noxafil għandu jintgħata f'linja venuża ċentrali, inkluż kateter venuż ċentrali jew kateter ċentrali mdaħħal b'mod periferali (PICC) permezz ta' infużjoni bil-mod ġol-vina fuq perjodu ta' madwar 90 minuta. Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil ma għandux jingħata b'għoti ta' bolus. Jekk ma jkunx disponibbli kateter venuż, tista' tingħata infużjoni waħda permezz ta' kateter venuż periferali. Meta jingħata permezz ta' kateter venuż periferali, l-infużjoni għandha tingħata fuq perjodu ta' 30 minuta (ara sezzjonijiet 4.8 u 6.6).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (tneħħija ta' kreatinina <50 mL/min), huwa mistenni li jkun hemm akkumulazzjoni tal-mezz ta' trasport fil-vini, Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD). F'dawn il-pazjenti għandhom jintużaw formulazzjonijiet orali ta' Noxafil sakemm valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju għall-pazjent ma tiġġustifikax l-użu ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil. Il-livelli ta' kreatinina fis-serum għandhom jiġi ssorveljati b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

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 zieda 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 oġġla fil-plażma.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil ma għandux jintuża fi tfal taħt is-sentejn minhabba tħassib dwar is-sigurtà qabel l-użu kliniku (ara sezzjoni 5.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil jeħtieġ id-dilwizzjoni (ara sezzjoni 6.6) qabel ma jingħata. Noxafil għandu jingħata f'linja venuża ċentrali, inkluż kateter venuż ċentrali jew kateter ċentrali mdaħħal b'mod periferali (PICC) b'infużjoni bil-mod ġol-vina (IV) fuq perjodu ta' madwar 90 minuta (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil ma għandux jingħata b'għoti ta' bolus.

Jekk ma jkunx disponibbli kateter venuż ċentrali, tista' tingħata infużjoni waħda permezz ta' kateter venuż ċentrali. Meta tingħata permezz ta' kateter venuż periferali, l-infużjoni għandha tingħata fuq perjodu ta' madwar 30 minuta biex tnaqqas il-probabbiltà ta' reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8).

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

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

L-ghotja flimkien waqt il-fazi 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 prekawzzjonijiet 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.

Tossicità epatika

Reazzjonijiet epatiċi (eż. zidiet 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 riversibbli malli twaqqfet it-terapija u f'xi każijiet it-testijiet reġgħu lura għan-normal minghajr 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 ta' pazjenti b'indeboliment renali sever

Minhabba l-varjabbiltà fl-esponiment, il-pazjenti b'indeboliment renali sever għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal infezzjonijiet fungali li jfiġġu minkejja l-kura (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Monitoraġġ tal-funzjoni epatika

It-testijiet tal-funzjoni 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 regolament għall-iżvilupp ta' ħsara epatika aktar serja. L-imaniġġar tal-pazjenti għandu jinkludi evalwazzjoni permezz ta' laboratorju tal-funzjoni epatika (l-aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bilirubin). It-twaqqif ta' posaconazole 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 jtawlu 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 akkwizit
- Kardjomajopatiya, l-aktar meta jkun hemm insuffiċjenza kardijaka
- Sinus bradikardja
- Preżenza ta' aritmiji sintomatiċi
- L-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali magħrufin li jtawwlu l-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.

Fil-pazjenti, il-medja ta' konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) wara konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' posaconazole huma 4 darbiet akbar meta mqabbla ma' għoti ta' suspensjoni orali. Effett akbar fuq l-intervall QTc ma jistax jiġi eskluż. Hija rakkomandata attenzjoni

partikolari f'każijiet bħal dawn fejn posaconazole jingħata b'mod periferali, peress li l-ħin ta' infużjoni rakkomandat ta' 30 minuta jista' jkompli jżid is-C_{max}.

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

Posaconazole huwa impeditur ta' CYP3A4 u għandu jintuża biss taht ċirkustanzi speċifiċi waqt kura bi prodotti mediċinali oħrajn li jiġu metabolizzati b'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 meħtieġ b'mod ċar. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' benzodiazepines metabolizzati minn CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Tossiċità b'Vincristine

L-għoti fl-istess ħin ta' antifungali azole, inkluż posaconazole b'vincristine ġie assoċjat ma' newrotossiċità u reazzjonijiet avversi serji oħra, inkluż attakki ta' puplesija, newropatija periferali, sindrome ta' sekrezzjoni tal-ormon antidijuretika 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).

Tossiċità b'venetoclax

L-għoti 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' newtropenija (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5). Irreferi għall-SmPC ta' venetoclax għal gwida dettaljata.

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

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

Esponent fil-plażma

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma wara l-għoti ġol-vina ta' konċentrat ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' posaconazole huma ġeneralment oġġla minn dawk miksuba b'suspensjoni orali ta' posaconazole. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' posaconazole wara l-għoti ta' posaconazole jistgħu jżiedu maż-żmien f'xi pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Avvenimenti tromboemboliċi

Ġew identifikati avvenimenti tromboemboliċi bħala riskju potenzjali tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ġol-vina ta' posaconazole iżda ma ġewx osservati fl-istudji kliniċi. Fl-istudji kliniċi kienet osservata tromboflebite. Hija meħtieġa kawtela f'każ ta' kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3).

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 462 mg (20 mmol) sodium għal kull kunjett, ekwivalenti għal 23 % tat-teħid ta' kuljum massimu rakkomandat mill-WHO ta' sodium.

Id-doża massima ta' kuljum ta' dan il-prodott hija ekwivalenti għal 46 % tat-teħid ta' kuljum massimu rakkomandat mill-WHO għal sodium.

Noxafil 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jitqies bħala li fih hafna sodum. Dan għandu jitqies b'mod partikolari għal dawk fuq dieta b'melħ baxx.

Cyclodextrin

Dan il-prodott mediċinali fih 6,680 mg ta' cyclodextrin għal kull kunjett.

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

L-informazzjoni li ġejja kienet derivata minn dejta bis-suspensjoni orali ta' posaconazole jew formulazzjoni bikrija ta' pilloli. L-interazzjonijiet kollha bil-medicini b'posaconazole suspensjoni orali, hlief dawk li jaffettwaw l-assorbiment ta' posaconazole (permezz tal-pH gastriku u l-motilità) huma kkunsidrati rilevanti għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzzjoni wkoll.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq posaconazole

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

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-ħin) ta' posaconazole għal 57 % u 51 % rispettivament. L-użu fl-istess ħin 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 taħt 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 suspensjoni orali b'45 % u 50 %, rispettivament. L-użu fl-istess ħin 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 rakkomandat 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 ħin ta' posaconazole u phenytoin u indutturi simili (eż. carbamazepine, phenobarbital, primidone) għandu jkun evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jkunx jegħleb ir-riskju.

L-effetti ta' posaconazole fuq prodotti mediċinali oħrajn

Posaconazole huwa impeditur qawwi ta' CYP3A4. L-għotja fl-istess- ħin 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 taħt. Hija konsiljata l-attenzjoni waqt kura fl-istess ħin 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 jittieħdu mill-ħalq u li żieda 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.

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

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

Alkaloidi ergot

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

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

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

Alkaloidi vinka

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

Rifabutin

Wara l-għoti orali, 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' doži 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 minħabba 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 jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat li d-doża ta' sirolimus titnaqqas ħafna meta tkun ser tinbeda t-terapija b'posaconazole u li jkun hemm monitoraġġ frekwenti ħafna tal-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' sirolimus fid-demem. Il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus għandhom jitkejjlu fil-mument meta jibda jingħata, waqt l-għotja fl-istess- hin, u meta titwaqqaf il-kura b'posaconazole, u d-doži ta' sirolimus mibdula kif ikun xieraq. Ta' min jinnota li r-relazzjoni bejn l-aktar konċentrazzjoni baxxa ta' sirolimus u l-AUC tinbidel meta jingħata flimkien ma' posaconazole. B'hekk, il-konċentrazzjonijiet baxxi ta' sirolimus li jaqgħu fil-medda terapewtika tas-soltu jistgħu jwasslu għal livelli aktar baxxi minn dak terapewtiku. Għalhekk konċentrazzjonijiet baxxi li jaqgħu fil-parti ta' fuq tal-medda terapewtika tas-soltu għandhom jiġu mmirati u għandha tingħata attenzjoni bir-reqqa għal sinjali u sintomi kliniċi, parametri tal-laboratorju u bijopsiji tat-tessuti.

Ciclosporin

F'pazjenti b'trapjant tal-qalb li qegħdin fuq doži fissi ta' ciclosporin, posaconazole suspensjoni orali 200 mg darba kuljum żied il-konċentrazzjonijiet ta' ciclosporin li kienu jehtiegu 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-demem għandhom ikunu monitorati sew waqt l-użu fl-istess hin, u meta titwaqqaf il-kura b'posaconazole, u d-doża ta' ciclosporin għandha tinbidel kif ikun 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 rappurtati fi studji dwar l-effikaċja klinika. Meta tinbeda l-kura b'posaconazole f'pazjenti li diġà 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 ħin, 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-għotja fl-istess- ħin 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-għotja fl-istess- ħin ta' posaconazole suspensjoni orali mill-ħalq (400 mg darbtejn kuljum) ma' azatanavir 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 tossiċità 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-għotja 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; Suspensjoni orali ta' posaconazole 400 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem żiedet 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 ħin 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-għotja fl-istess- ħin ma' posaconazole. Tibdil fid-doża tal-imblukkaturi tal-kanali ta' -calcium jistgħu jkunu meħtieġa.

Digoxin

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

Aċidu all-trans retinojku (ATRA) jew tretinoin

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

Venetoclax

Meta mqabbel ma' venetoclax 400 mg mogħti waħdu, l-għoti flimkien ta' 300 mg posaconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, ma' venetoclax 50 mg u 100 mg għal 7 ijiem fi 12-il pazjent żied is- C_{max} ta' venetoclax b' 1.6 darbiet u 1.9 darbiet, u l-AUC b' 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 treddiġh

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 jегħleb b' mod ċar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddiġh

Posaconazole johrog mal-halib ta' firien li jkunu qed ireddgħu (ara sezzjoni 5.3). L-eskrezzjoni ta' posaconazole fil-halib tal-mara għadu ma ġiex mistharreg. It-treddiġh 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 (2.8 darbiet l-esponiment milhuq minn doża ġol-vina ta' 300 mg fil-bnedmin) jew firien femminili b' doża sa 45 mg/kg (3.4-il darba l-esponiment minn doża ġol-vina ta' 300 mg fil-pazjenti). 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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Is-sigurtà ta' posaconazole suspensjoni orali ġiet ivvalutata f' > 2,400 pazjent u voluntiera b' saħħithom irreġistrati fi studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara l-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi relatati serji li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu jinkludu nawsja, rimettar, dijarea, deni u żieda fil-bilirubina.

Posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Is-sigurtà ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni giet ivvalutata fi 72 voluntier b'saħħithom u 268 pazjent irregistrati fi studju kliniku tal-profilassi antifungali.

Is-sigurtà ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u posaconazole pillola giet ivvalutata f'288 pazjent irregistrati fi studju kliniku ta' aspergillozi li minnhom 161 pazjent irċievew il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u 127 pazjent irċievew il-formulazzjoni tal-pillola.

Posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni gie investigat f'pazjenti b'AML u MDS u dawk wara HSCT bi jew f'riskju ta' GVHD biss. Id-durata massima tal-esponiment għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni kienet iqsar minn dik bis-suspensjoni orali. L-esponiment tal-plażma li jirriżulta mis-soluzzjoni għall-infuzjoni kien oghla minn dak osservat bis-suspensjoni orali.

Fi studji inizjali fuq voluntiera b'saħħithom, l-għoti ta' doża unika ta' posaconazole li jingħata b'infuzjoni għal perjodu ta' 30 minuta permezz ta' kateter venuż periferali kien assoċjat ma' inċidenza ta' 12% fir-reazzjonijiet tas-sit tal-infuzjoni (4% inċidenza ta' tromboflebite). Dożi multipli ta' posaconazole mogħtija permezz ta' kateter venuż periferali kienu assoċjati ma' tromboflebite (inċidenza ta' 60%). Għalhekk, fl-istudji sussegwenti posaconazole ngħata permezz ta' kateter venuż ċentrali. Jekk ma jkunx disponibbli minnufih kateter venuż ċentrali, il-pazjenti jistgħu jirċievew infuzjoni waħda fuq perjodu ta' 30 minuta permezz ta' kateter venuż periferali. Ħin tal-infuzjoni periferali itwal minn 30 minuta, iwassal għal inċidenza oghla ta' reazzjonijiet fis-sit tal-infuzjoni u tromboflebite.

Is-sigurtà ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni giet ivvalutata f'268 pazjent fi studji kliniċi. Il-pazjenti kienu rregistrati fi studju kliniku tal-farmakokinetika u s-sigurtà mhux komparattiv ta' posaconazole meta ngħata bħala profilassi antifungali (Studju 5520). Hdx il-pazjent ingħataw doża unika ta' 200 mg konċentrat ta' posaconazole għal soluzzjoni għall-infuzjoni, 21 pazjent irċievew doża ta' kuljum ta' 200 mg għal medja ta' 14-il jum, u 237 pazjent irċievew doża ta' kuljum ta' 300 mg għal medja ta' 9 ijiem. Mhija disponibbli ebda dejta dwar is-sigurtà għal għoti ta' > 28 jum. Id-dejta tas-sigurtà fl-anzjani hija limitata.

Ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwentement irrapportata (> 25 %) li tibda matul il-fażi ta' għoti fil-vina ta' posaconazole ta' dożaġġ b'300 mg darba kuljum kienet id-dijarea (32 %).

Ir-reazzjoni avversa l-aktar komuni (> 1 %) li twassal għat-twaqqif tal-konċentrat ta' posaconazole għal soluzzjoni għall-infuzjoni ta' 300 mg darba kuljum kienet AML (1 %).

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

Is-sigurtà ta' posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali u konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Is-sigurtà ta' posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali u konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni giet ivvalutata f'115-il pazjent pedjatriku minn età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena għal użu ta' profilassi. Il-pazjenti pedjatriċi immunokompromessi b'newtropa magħrufa jew mistennija ġew esposti għal posaconazole b'3.5 mg/kg, 4.5 mg/kg jew 6 mg/kg.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati ġeneralment kienu konsistenti ma' dawk mistennija f'popolazzjoni tal-onkologija pedjatrika li rċievew trattament għal tumor malinn jew mal-profil tas-sigurtà ta' posaconazole fl-adulti.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod frekwenti (>2 %) waqt it-trattament kienu zieda fl-alanine aminotransferase (2.6 %), zieda fl-aspartate aminotransferase (3.5 %) u raxx (2.6 %).

Lista tar-reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Fi hdx is-sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt l-intestaturi tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux

komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari 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 fl-istudji kliniċi u/jew użu wara t-tqegħid fis-suq*

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	newtropenija
Mhux komuni:	tromboċitopenija, lewkopenija, anemija, esinofilja, limfadenopatija, infart fil-milsa
Rari:	sindrome uremiku emolitiku, purpura tromboċitopenika trombotika, panċitopenija, koagulopatija, emorragija
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni:	reazzjoni allergika
Rari:	reazzjoni ta' sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Rari:	insuffiċjenza adrenali, tnaqqis tal-gonadotropin fid-demem, psewdoaldosteroniżmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni:	żbilanċ fl-elettroliti, anoressija, nuqqas ta' aptit, ipokalimja, ipomanjesimja
Mhux komuni:	iperglicemija, ipoglicemija
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni:	ħolm stramb, stat konfużjonali, disturb fl-irqad
Rari:	disturb psicotiku, depressjoni
Disturbi fis-sistema nervuza	
Komuni:	parasteżija, sturdament, nġhas, uġiġħ ta' ras, disgewżja
Mhux komuni:	konvulżjonijiet, newropatija, ipoestesija, tregħid, afasja, insomnja
Rari:	inċident ċerebrovaskulari, enċefalopatija, newropatija periferali, sinkope
Disturbi fl-ġhajnejn	
Mhux komuni:	vista mċajpra, fotofobija, tnaqqis fl-akutezza tal-vista
Rari:	diplopja, skotoma
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Rari:	indeboliment tas-smiġħ
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni:	sindrome tal-QT twil [§] , elettrokardjogramma abnormali [§] , palpitzazzjonijiet, bradikardija, sistoli supraventrikulari żejda, takikardija
Rari:	torsade de pointes, mewt f'daqqa, takikardija ventrikolari, arrest kardjo-respiratorju, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku
Disturbi vaskulari	
Komuni:	pressjoni għolja
Mhux komuni:	pressjoni baxxa, tromboflebite, vaskulite
Rari:	emboliżmu pulmonari, trombozi fil-vini fondi

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali Mhux komuni: Rari:	soghla, epistassi, sulluzzu, kongestjoni nażali, uġiġh plewriku, takipnea pressjoni għolja pulmonari, pulmonite interstizjali, pulmonite
Disturbi gastro-intestinali Komuni hafna: Komuni: Mhux komuni: Rari:	dardir rimettar, uġiġh addominali, dijarea, dispepsja, ħalq xott, gass fl-istonku, stitikezza, skumdità anorettali pankreatite, nefha addominali, enterite, skonfort epigastriku, tifwiq, marda ta' rifluss gastroesofagali, edima fil-ħalq emorraġija gastrointestinali, ileus
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Mhux komuni: Rari:	testijiet tal-funzjoni tal-fwied jiġu għoljin (żieda fl-ALT, żieda fl-AST, żieda fil-bilirubin, żieda fl-alkaline phosphatase, żieda fil-GGT) ħsara epatoċellulari, epatite, suffeġra, epatomegalija, kolestażi, tossiċità epatika, funzjoni epatika mhux normali insuffiċjenza tal-fwied, epatite kolestatika, epatosplenomegalija, sensittività tal-fwied, asteriksis
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni: Mhux komuni: Rari:	raxx, ħakk ulċerazzjoni fil-ħalq, alopeċja, dermatite, eritema, petekje sindrome ta' Stevens Johnson, raxx bl-infafet
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi Mhux komuni:	uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-għonq, uġiġh muskoluskeletriku, uġiġh fl-estremitàjiet
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja Mhux komuni: Rari:	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, żieda fil-kreatinina fid-demm aċidożi tat-tubi tal-kliwi, nefrite interstizjali
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni: Rari:	disturb mestrwali uġiġh fis-sider
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni: Mhux komuni: Rari:	piressija (deni), astenja, għeja edima, uġiġh, keşha, telqa, skumdità fis-sider, intolleranza għall-mediċini, thossok nervuż, uġiġh fis-sit tal-infużjoni, flebite fis-sit tal-infużjoni, trombożi fis-sit tal-infużjoni, infjammazzjoni tal-mukuża edima fl-ilsien, edima fil-wiċċ

Investigazzjonijiet	
Mhux komuni:	tibdil fil-livelli tal-mediċini, tnaqqis fil-fosfru fid-demem, 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 gastroreżistenti għal suspensjoni orali.

§ 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-suspensjoni orali ta' posaconazole, ġie rrapportat korrimment epatiku sever b'eżitu fatali (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti 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

M'hemmx esperjenza b'doża eċċessiva ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikotiċi għall-użu sistemiku, derivattivi tat-triazole, Kodiċi ATC: J02A C04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Mikrobijoloġija

Posaconazole ntweraw li huwa effettiv *in vitro* kontra l-mikroorganismi li ġejjin: speċi ta' *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), speċi ta' *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, u l-ispeċi ta' *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, u *Rhizopus*. It-tagħrif mikrobijoloġiku jissuġġerixxi li posaconazole huwa attiv kontra *Rhizomucor*, *Mucor*, u *Rhizopus*; madankollu, it-tagħrif kliniku għadu limitat wisq biex tiġi valutata l-effikaċja ta' posaconazole kontra dawn l-aġenti kawżattivi.

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

Reżistenza

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

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

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

Valuri ECOFF tal-EUCAST:

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

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

Breakpoints

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

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

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

Kombinazzjoni ma' sustanzi antifungali oħra

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

Esperjenza klinika

Sommarju tal-bridging study tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' posaconazole

L-Istudju 5520 kien studju multiċentri mhux komparattiv li twettaq sabiex jiġu evalwati l-proprjetajiet farmakokinetiċi, is-sigurtà, u t-tollerabbiltà ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

L-istudju 5520 irregistra total ta' 279 individwu, inkluż 268 li rċevew tal-anqas doża waħda ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Koorti 0 kien iddisinjat biex jevalwa t-tollerabbiltà ta' doża unika ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni meta jingħata f'linja ċentrali.

Il-popolazzjoni ta' suġġetti għal Koorti 1 u 2 inkludiet individwi b'AML jew MDS li dan l-aħħar ingħataw kimoterapija u żviluppaw jew kien antiċipat li jiżviluppaw newtrotropenija sinifikanti. Ġew evalwati żewġ gruppi ta' dożaġġ differenti f'Koorti 1 u 2: 200 mg darbtejn kuljum fl-Ewwel Jum, segwiti minn 200 mg darba kuljum minn hemm 'il quddiem (Koorti 1) u 300 mg darbtejn kuljum fl-Ewwel Jum, segwit minn 300 mg darba kuljum minn hemm 'il quddiem (Koorti 2).

Il-popolazzjoni ta' individwi f'Koorti 3 kienet tinkludi: 1) pazjenti b'AML jew MDS li riċentement kienu rċevew kimoterapija u żviluppaw jew kienu mistennija li jiżviluppaw newtrotropenija sinifikanti, jew 2) pazjenti li kienu għamli HSCT u kienu qegħdin jirċievu terapija immunosoppressiva għall-prevenzjoni jew il-kura ta' GVHD. Dawn it-tipi ta' pazjenti kienu studjati qabel fi studju pivotali kkontrollat bi placebo ta' posaconazole suspensjoni orali. Abbażi tar-riżultati tal-farmakokinetika u s-

sigurtà ta' Koorti 1 u 2, l-individwi kollha f'Koorti 3 irċevew 300 mg darbtejn kuljum fl-Ewwel Jum, segwit minn 300 mg darba kuljum minn hemm 'il quddiem.

Il-popolazzjoni totali ta' individwi kellha età medja ta' 51 sena (medda = 18-82 sena), 95 % kienu Bojod, l-akbar etniċità ma kinitx Ispanika jew Latina (92 %), u 55 % kienu rġiel. L-istudju kkura 155 155 (65 %) individwu b'AML jew MDS, u 82 (35 %) individwu b'HSCT, bhala l-mard primarju fil-livell ta' dħul tal-istudju.

Ingabru kampjuni farmakokinetiċi serjali fl-Ewwel Jum u fi stat fiss fil-Jum 14 għall-individwi kollha tal-Koorti 1 u 2 u fil-Jum 10 għas-sottosett tal-individwi tal-Koorti 3. Din l-analiżi tal-farmakokinetika serjali turi li 94% tal-individwi kkurati bid-doża ta' 300 mg darba kuljum kisbu Cav fi stat fiss bejn 500-2,500 ng/ml. [CAV kien il-konċentrazzjoni medja ta' posaconazole fi stat stabbli, ikkalkolat bhala l-AUC/intervall f'dożaġġ (24 siegħa)]. Dan l-esponiment kien magħżul abbażi ta' kunsiderazzjonijiet fuq farmakokinetiċi/farmakodinamiċi b'suspensjoni orali ta' posaconazole. L-individwi li rċevew 300 mg darba kuljum kisbu Cav medja fi stat stabbli ta' 1,500 ng/mL.

Sommarju tal-istudju dwar posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u pillola f'aspergillożi invażiva

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

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

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

Tabella 3. Studju 1 tat-trattament ta' aspergillożi invażiva b'posaconazole: mortalità mill-kawżi kollha f'Jum 42 u Jum 48, 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 mortalità/eżitu ħażin), permezz tal-iskema ta' ppeżar ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

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

Popolazzjoni	Posaconazole		Voriconazole		Differenza* (95 % CI)
	N	Suċċess (%)	N	Suċċess (%)	
Rispons kliniku globali fil-FAS wara 6 gimghat	163	73 (44.8)	171	78 (45.6)	-0.6 % (-11.2, 10.1)
Rispons kliniku globali fil-FAS wara 12-il gimgha	163	69 (42.3)	171	79 (46.2)	-3.4 % (-13.9, 7.1)

Differenza fit-trattament aġġustata skont il-metodu ta' Miettinen u Nurminen stratifikata skont il-fattur ta' randomizzazzjoni (riskju għal mortalità/eżitu hażin), permezz tal-iskema ta' ppeżar ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

Sommarju tal-bridging study tat-trab u solvent gastrozestenti għal suspensjoni orali u konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Il-farmakokinetika u s-sigurtà ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u trab u solvent gastrozestenti għal suspensjoni orali ġew ivvalutati f' 115-il individwu pedjatriku minn età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena fi studju mhux randomizzat, multiċentriku, open-label, sekwenzjali, ta' eskalazzjoni tad-doża (Studju 097). L-individwi pedjatriki immunokompromessi b'newtropenja magħrufa jew mistennija ġew esposti għal posaconazole b'3.5 mg/kg, 4.5 mg/kg jew 6.0 mg/kg kuljum (BID f' Jum 1). Il-115-il individwu kollha inizjalment irċievew posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni għal mill-inqas 7 ijiem, u 63 individwu nqalbu għal trab u solvent gastrozestenti għal suspensjoni orali. Id-durata medja globali tat-trattament (posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u trab u solvent gastrozestenti għal suspensjoni orali) tal-individwi ttrattati kollha kienet ta' 20.6 ijiem (ara sezzjoni 5.2).

Sommarju tal-istudji b' suspensjoni orali ta' posaconazole

Aspergillozi invażiva

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

Kif jidher f'Tabella 5, rispons b'suċċess (fejqaq shiħ jew parzjali) fi tmien il-kura deher fi 42 % tal-pazjenti kkurati b'posaconazole meta mqabbel ma' 26 % tal-grupp estern. Madankollu, dan ma kienx studju prospettiv, aleatorju u kkontrollat u għalhekk il-paraguni kollha mal-grupp estern għandhom jitqiesu b'attenzjoni.

Tabella 5. Effikaċja globali tas-suspensjoni orali ta' posaconazole fi tmiem il-kura għall-aspergillożi invażiva meta mqabbla ma' grupp ta' kontroll estern

	Suspensjoni orali ta' posaconazole	Grupp ta' kontroll estern
Rispons Globali	45/107 (42 %)	22/86 (26 %)
Suċċess skont l-Ispeċi		
Kollha kkonfermati b'mod mikoloġiku <i>Aspergillus</i> spp. ³	34/76 (45 %)	19/74 (26 %)
<i>A. fumigatus</i>	12/29 (41 %)	12/34 (35 %)
<i>A. flavus</i>	10/19 (53 %)	3/16 (19 %)
<i>A. terreus</i>	4/14 (29 %)	2/13 (15 %)
<i>A. niger</i>	3/5 (60 %)	2/7 (29 %)

Fusarium spp.

11 minn 24 pazjent li kellhom fusarjożi ppruvata jew probabbli ġew ikkurati b'suċċess bi 800 mg/jum tas-suspensjoni orali ta' posaconazole f'dożi maqsuma għal perjodu medjan ta' 124 jum u sa 212-il jum. Fost tmintax-il pazjent li kienu intolleranti jew kellhom infezzjonijiet refrattorji għal amphotericin B jew itraconazole, seba' pazjenti kienu kklassifikati bħala li wrew rispons.

Kromoblastomikożi/Miċetoma

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

Kokkidajojdomikożi

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

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

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

Studju 316 kien studju double-blind, aleatorju tas-suspensjoni orali ta' posaconazole (200 mg tliet darbiet kuljum) kontra l-kapsuli ta' fluconazole (400 mg darba kuljum) f'riċevituri ta' trapjant ta' ċelloli staminali ematopojetiči alloġeniċi li kellhom mard tal-impjant kontra l-host (GVHD). L-endpoint primarju tal-effikaċja kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli 16-il ġimgha wara l-għażla aleatorja kif determinati minn bord ta' esperti esterni indipendenti, blinded. Endpoint sekondarju importanti kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli matul il-perjodu tal-kura (l-ewwel doża sal-aħħar doża tal-prodott mediċinali studjat + 7 ijiem). Il-maġġoranza (377/600, [63 %]) tal-pazjenti inklużi 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 ċitotossika għal lewkimja majeloġenuża akuta jew sindromi majelodisplastiči. L-endpoint primarju tal-effikaċja kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli kif determinati minn bord ta' esperti esterni indipendenti, blinded matul il-perjodu tal-kura. Endpoint sekondarju importanti kienet l-inċidenza ta' IFIs ippruvati/probabbli 100 jum wara l-għażla aleatorja. Id-dijanjsi ġdida ta' lewkimja majeloġenuża akuta kienet l-aktar kundizzjoni sottostanti komuni (435/602, [72 %]). It-terapija damet medja ta' 29 jum għal posaconazole u 25 jum għal fluconazole/itraconazole.

³ Tinkludi speċi oħrajn anqas komuni jew speċi mhux magħrufa

Fiz-żewġ studji ta' profilassi, l-aspergillożi kienet l-aktar infezzjoni komuni li żviluppat. Ara Tabella 6 u 7 għar-riżultati miż-żewġ studji. Kien hemm anqas infezzjonijiet ta' *Aspergillus* li żviluppaw f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu profilassi b'posaconazole meta mqabbel mal-pazjenti ta' kontroll.

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

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

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

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

b: Fl-Istudju 1899 dan kien il-perjodu mill-għażla aleatorja sal-aħħar doża tal-prodott mediċinali studjat u sebat ijiem aktar; fl-Istudju 316 dan kien il-perjodu mill-ewwel doża sal-aħħar doża tal-prodott mediċinali studjat u 7 ijiem aktar.

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

d: Kollha magħzula b'mod aleatorju

e: Ikkurati kollha

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

Studju	Suspensjoni orali ta' posaconazole	Kontroll ^a	
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'Aspergillożi ppruvata/probabbli			
Perjodu fuq il-kura^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291 (1)	17/288 (6)	
Perjodu 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: Fl-istudju 1899 dan kien il-perjodu mill-għażla aleatorja sal-aħħar doża tal-prodott mediċinali studjat u 7 ijiem aktar; fl-istudju 316 dan kien il-perjodu mill-ewwel doża sal-aħħar doża tal-prodott mediċinali studjat u 7 ijiem aktar.

c: Fl-istudju 1899, dan kien il-perjodu mill-għażla aleatorja sa 100 jum wara l-għażla aleatorja; fl-Istudju 316 dan kien il-perjodu mill-jum fil-linja bażi sa 111-il jum wara l-linja bażi.

d: Kollha magħzula b'mod aleatorju

e: Ikkurati kollha

Fi Studju 1899, kien osservat tnaqqis sinifikanti fil-mortalità mill-kawżi kollha favur posaconazole [POS 49/304 (16 %) vs. FLU/ITZ 67/298 (22 %) $p=0.048$]. Fuq il-bażi tal-istimi ta' Kaplan-Meier, il-probabbiltà ta' sopravivenza sa jum 100 wara l-għażla aleatorja, kienet konsiderevolment oġhla għar-riċevituri ta' posaconazole; dan il-benefiċċju ta' sopravivenza ntwer 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 ha POS (4/301) meta mqabbel mal-grupp li ha FLU (12/299; $P=0.0413$).

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm esperjenza pedjatrika limitata għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' posaconazole.

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' posaconazole (Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali; Noxafil konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) ġew determinati f'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena. L-użu ta' posaconazole f'dawn il-gruppi ta' età huwa appoġġjat minn evidenza minn studji adegwati u kkontrollati sew ta' posaconazole fl-adulti u *data* farmakokinetika u tas-sigurtà minn studji pedjatriċi (ara sezzjoni 5.2). Ma ġie identifikat l-ebda sinjal ta' sigurtà ġdid assoċjat mal-użu ta' posaconazole f'pazjenti pedjatriċi fl-istudji pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Noxafil ma ġewx determinati f'pazjenti pedjatriċi ta' taħt is-sentejn.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Evalwazzjoni tal-elettrokardjogrammi

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Relazzjonijiet farmakokinetiċi / farmakodinamiċi

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

Distribuzzjoni

Wara l-għoti ta' 300 mg ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' posaconazole fuq perjodu ta' 90 minuta, il-medja tal-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma fi tmiem l-infużjoni kienet 3,280 ng/mL (74 % CV). Posaconazole juri farmakokinetika proporzjonali mad-doża wara li jingħataw doża waħda jew ħafna dozi fil-medda tad-dozi terapewtiċi (200-300 mg). Posaconazole għandu volum ta' distribuzzjoni ta' 261 L, li tindika distribuzzjoni extravaskulari.

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

Bijotrasformazzjoni

Posaconazole m'għandux metaboliti prinċipali li jiċċirkolaw. Mill-metaboliti li jiċċirkolaw, il-maġġoranza huma konjugati tal-glucuronide ta' posaconazole filwaqt li kienu osservati biss ammonti żgħir ta' metaboliti ossidattivi (medjati minn CYP450). Il-metaboliti li jitneħhew fl-awrina u fl-ippurgar jammontaw għal madwar 17 % tad-doża radjutikkettata li tingħata ta' posaconazole suspensjoni orali.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' posaconazole ta' 300 mg, posaconazole jitneħħa bil-mod b'half-life ($t_{1/2}$) medja ta' 27 siegħa u tneħħija medja li ta' 7.3 L/siegħa. Wara l-għoti ta' ¹⁴C-posaconazole bħala suspensjoni orali, ir-radjuattività kienet irkuprata prinċipalment fl-ippurgar (77 % tad-doża radjutikkettata) bl-akbar komponent ikun il-kompost oriġinali (66 % tad-doża radjutikkettata). It-tneħħija mill-kliewi hija mezz ta' eliminazzjoni minuri, b'14 % tad-doża radjutikkettata jitneħħa fl-awrina (< 0.2 % tad-doża radjutikkettata jkun il-kompost oriġinali). Il-

koncentrazzjonijiet fissi fil-plażma jinkisbu sa Jum 6 bid-doża ta' 300 mg (darba kuljum wara loading dose darbtejn kuljum f' Jum 1).

Il-koncentrazzjonijiet ta' posaconazole fil-plażma wara l-ghoti ta' doża waħda ta' koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' posaconazole żdiedu b'mod aktar minn dak proporzjonali fuq il-medda ta' 50-200 mg; b'paragun, kienu osservati żidiet dipendenti fuq id-doża fuq medda ta' 200-300 mg.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

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

Tabella 8. Koncentrazzjonijiet medjani fil-plażma fi stat fiss ta' posaconazole mbassra tal-popolazzjoni (1-10 percentil, id-90 percentil) f'pazjenti wara għoti ta' posaconazole koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jew pilloli 300 mg QD (BID f' Jum 1)

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

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' posaconazole fil-pazjenti tissuggerixxi li r-razza, is-sess, l-indeboliment tal-kliwi 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-koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' posaconazole fl-istudju tat-trattament ta' aspergillożi invażiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

Il-parametri farmakokinetiċi medji wara għoti multipli tad-doża ta' posaconazole koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali f'pazjenti pedjatriċi b'newtropa minn età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena jidhru f'Tabella 9. Il-pazjenti ġew irreġistrati f'2 gruppi ta' età u rċivew doži ta' posaconazole koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali b'6 mg/kg (massimu ta' 300 mg) darba kuljum (darbtejn kuljum f' Jum 1) (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 9. Sommarju ta' Parametri Farmakokinetiċi Medji Ġeometriċi fi Stat Fiss (% ta' CV Ġeometriku) Wara Dożaġġ Multipli b'Posaconazole Koncentrat għal Soluzzjoni għall-Infużjoni u Posaconazole Trab u Solvent Gastroreżistenti għal Suspensjoni Orali 6 mg/kg f'Pazjenti Pedjatriċi b'Newtropa jew Newtropa Mistennija

Grupp ta' Età	Tip ta' Doża	N	AUC ₀₋₂₄ siegħa (ng·hr/mL)	C _{av} * (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	T _{max} [†] (hr)	CL/F [‡] (L/hr)
Sentejn sa <7 snin	IV	17	31,100 (48.9)	1,300 (48.9)	3,060 (54.1)	626 (104.8)	1.75 (1.57-1.83)	3.27 (49.3)

Grupp ta' Età	Tip ta' Doża	N	AUC _{0-24 siegħa} (ng·hr/mL)	C _{av} * (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	T _{max} † (hr)	CL/F‡ (L/hr)
	PFS	7	23,000 (47.3)	960 (47.3)	1,510 (43.4)	542 (68.8)	4.00 (2.17-7.92)	4.60 (35.2)
7 sa 17-il sena	IV	24	44,200 (41.5)	1,840 (41.5)	3,340 (39.4)	1,160 (60.4)	1.77 (1.33-6.00)	4.76 (55.7)
	PFS	12	25,000 (184.3)	1,040 (184.3)	1,370 (178.5)	713 (300.6)	2.78 (0.00-4.00)	8.39 (190.3)

IV= posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni; PFS=posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali; AUC_{0-24 siegħa} = Erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni-ħin fil-plażma minn ħin żero sa 24 siegħa; C_{max} = konċentrazzjoni massima osservata; C_{min} = konċentrazzjoni minima osservata fil-plażma; T_{max} = ħin tal-konċentrazzjoni massima osservata; CL /F = tneħħija apparenti totali mill-ġisem
* C_{av} = konċentrazzjonijiet b' medji ta' żmien (jigifieri, AUC_{0-24 siegħa}/24hr)
† Medjan (minimu-massimu)
‡ Tneħħija (CL għal IV u CL/F għal PFS)

Abbażi ta' mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni li evalwa l-farmakokinetika ta' posaconazole u bassar l-esponimenti fil-pazjenti pedjatriċi, il-mira tal-esponiment ta' konċentrazzjoni medja (C_{av}) ta' posaconazole fi stat fiss ta' madwar 1,200 ng/mL u C_{av} ≥ 500 ng/mL f' madwar 90 % tal-pazjenti tinkiseb bid-doża rakkomandata ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali. Is-simulazzjonijiet, permezz tal-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni, ibassru C_{av} ≥ 500 ng/mL f' 90 % tal-pazjenti pedjatriċi li jiżnu mill-inqas 40 kg wara għoti tad-doża adulta ta' posaconazole pilloli gastroreżistenti (300 mg darbtejn kuljum f' Jum 1 u 300 mg darba kuljum li jibdedw f' Jum 2).

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' posaconazole f' pazjenti pedjatriċi tissuggerixxi li l-età, is-sess, l-indeboliment tal-kliwi u l-etnicità m'għandhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole.

Sess

Il-farmakokinetika tal-konċentrazzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' posaconazole hija komparabbli fl-irġiel u n-nisa.

Anzjani

Ma kinux osservati differenzi globali fis-sigurtà bejn il-pazjenti anzjani u l-pazjenti iżgħar fl-età.

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

Il-farmakokinetika ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni hija komparabbli f' individwi iżgħar fl-età u dawk anzjani (età ta' ≥ 65 sena).

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

Razza

M'hemmx dejta suffiċjenti bejn razez differenti bil-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni 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-popolazzjoni 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 ssuggerit, li jsir monitoraġġ mill-qrib għall-iżvilupp ta' infezzjonijiet fungali f'pazjenti li jiżnu aktar minn 120 kg.

Indeboliment tal-kliewi

Wara l-ġhoti ta' doża waħda tas-suspensjoni orali ta' posaconazole, ma kien hemm l-ebda effett ta' indeboliment hafif u moderat tal-kliewi (n=18, Cl_{cr} ≥ 20 mL/min/1.73 m²) fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole; għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (n=6, Cl_{cr} < 20 mL/min/1.73 m²), l-AUC ta' posaconazole kien varjabbli hafna [> 96 % CV (koeffiċjent ta' varjanza)] meta mqabbel ma' gruppi renali oħra [< 40 % CV]. Madankollu, billi posaconazole ma jiġix eliminat b'mod sinifikanti mill-kliewi, mhux mistenni effett tal-indeboliment sever tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole u ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża. Posaconazole ma jitneħħiex b'dijalizi tad-demem. Minhabba l-varjabbiltà fl-esponiment, il-pazjenti b'indeboliment renali sever għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal infezzjonijiet fungali li għadhom jiġu skoperti (ara sezzjoni 4.2).

Rakkomandazzjonijiet simili japplikaw għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni ta' posaconazole; madankollu, ma sarx studju speċifiku bil-konċentrat għal soluzzjoni għal infuzjoni ta' posaconazole.

Indeboliment tal-fwied

Wara doża orali waħda ta' 400 mg suspensjoni orali ta' posaconazole lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (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 oghla meta mqabbla ma' dik għall-individwi ta' kontroll imqabbla b'funzjoni tal-fwied normali. Ma kinux stabbiliti konċentrazzjonijiet mhux marbuta u ma jstax jiġi eskluż li hemm żieda akbar fl-esponiment għal posaconazole mhux marbut miż-żieda ta' 60 % osservata fl-AUC totali. Il-half-life tal-eliminazzjoni (t_{1/2}) kien imtawwal minn madwar 27 siegħa sa ~43 siegħa fil-grupp rispettivi. Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif sa sever iżda hija rakkomandata kawtela minhabba l-potenzjal ta' esponiment akbar tal-plażma.

Rakkomandazzjonijiet simili japplikaw għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjonita' posaconazole; madankollu, ma sarx studju speċifiku bil-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni 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 deħru 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 daww miksuba b'doži terapewtiċi fil-bnedmin.

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

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

Ma dehrux effetti fuq l-elettrokardjogrammi, inklużi l-intervalli QT u QTc, fi studju dwar ta' sigurtà farmakoloġika b'doži ripetuti fuq ix-xadini b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' 8.9 darbiet akbar mill-konċentrazzjonijiet miksuba b'doži terapewtiċi fil-bnedmin b'għoti ta' infużjoni ġol-vina ta' 300 mg. L-ekokardjografija ma żvelat l-ebda indikazzjoni ta' dikumpens tal-qalb fi studju ta' sigurtà farmakoloġika b'doži ripetuti fil-firien b'esponiment sistemiku ta' 2.2 darbiet akbar minn dak miksub b'mod terapewtiku. Dehru żidiet fil-pressjonijiet tad-demmi sistoliċi u arterjali (sa 29 mm-Hg) fil-firien u x-xadini b'esponimenti sistemiċi ta' 2.2 darbiet u 8.9 darbiet akbar, rispettivament, minn dawk miksuba bid-doži terapewtiċi fil-bnedmin.

Incidenza mhux relatata mad-doża ta' trombus/emboli fil-pulmun dehret fl-istudju ta' doża ripetuta għal xahar fix-xadina. Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhux magħruf.

Saru studji dwar ir-riproduzzjoni, tal-iżvilupp madwar u wara t-twelid fil-firien. B'esponimenti aktar baxxi minn dawk miksuba b'doži terapewtiċi fil-bnedmin, posaconazole kkawża varjazzjonijiet u malformazzjonijiet skeletali, distoċja, żieda fit-tul tat-tqala, tnaqqis fid-daqs medju tal-frieħ u tas-sopravivenza wara t-twelid. Fil-fniek, posaconazole kien embrijotossiku b'esponimenti akbar minn dawk miksuba b'doži terapewtiċi. 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 permezz ta' għoti ġol-vina ta' posaconazole fi klieb żgħar ħafna (doži minn ġimagħtejn sa 8 ġimgħat ta' età), kienet osservata żieda fl-incidenza tat-tkabbir tal-ventrikolu tal-moħħ f'annimali kkurati meta mqabbla ma' annimali ta' kontroll konkurrenti. Ma kienet osservata l-ebda differenza fl-incidenza tat-tkabbir tal-ventrikolu tal-moħħ bejn l-annimali ta' kontroll u dawk ikkurati wara l-perjodu sussegwenti mingħajr kura ta' 5 xhur. Ma kien hemm ebda annormalitajiet newroloġiċi, ta' mgħiba jew ta' żvilupp fil-klieb b'din is-sejba, u ma dehret ebda sejba simili fil-moħħ jew b'għoti orali ta' posaconazole lil klieb żgħar (li għandhom bejn 4 ijiem sa 9 xhur) jew b'għoti ġol-vini ta' posaconazole lil klieb żgħar (li għandhom bejn 10 ġimgħat u 23 ġimgħa). Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhuwiex magħruf.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD)
Disodium edetate
Hydrochloric acid [għall-aġġustament tal-pH]
Sodium hydroxide [għall-aġġustament tal-pH]
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Noxafil ma għandux jiġi dilwit b':

soluzzjoni ta' Lactated Ringer
5 % glucose ma' soluzzjoni ta' Lactated Ringer
4.2 % sodium bicarbonate

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Minn perspettiva mikrobijoloġika, ladarba jithallat, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma jintużax mill-ewwel, is-soluzzjoni tista' tinhażen sa 24 siegħa fil-frigġ f' temperatura ta' 2 °C - 8° C. Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu ta' darba biss.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C-8°C).

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett tal-ħġieġ tat-tip I magħluq b'tapp tal-gomma bromobutyl u sigill tal-aluminju li fih 16.7 mL ta' soluzzjoni.

Daqs tal-pakkett: kunjett wieħed

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għall-ġhoti tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil

- Ekwilibra l-kunjett iffriżat ta' Noxafil għat-temperatura ambjentali.
- Ittrasferixxi b'mod asettiku 16.7 mL ta' posaconazole f'borża (jew flixxun) għal ġhoti fil-vina li fiha taħlita ta' dilwent kompatibbli (ara hawn taħt għal lista ta' dilwenti) billi tuża l-volum li jvarja minn 150 mL sa 283 mL skont il-konċentrazzjoni finali li trid tinkiseb (mhux anqas minn 1 mg/mL u mhux akbar minn 2 mg/mL).
- Agħti permezz ta' linja venuża ċentrali, inkluż kateter venuż ċentrali jew kateter ċentrali mdahħal b'mod periferali (PICC) b'infużjoni bil-mod ġol-vina fuq perjodu ta' madwar 90 minuta. Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil ma għandux jingħata b'ġhoti ta' bolus.
- Jekk ma jkunx disponibbli kateter venuż ċentrali, tista' tingħata infużjoni waħda permezz ta' kateter venuż periferali b'volum biex tinkiseb dilwizzjoni ta' madwar 2 mg/mL. Meta tingħata permezz ta' kateter venuż periferali, l-infużjoni għandna tingħata fuq perjodu ta' madwar 30 minuta.
Nota: Fi studji kliniċi, infużjonijiet periferali multipli mogħtija fl-istess vina wasslu għal reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8).
- Noxafil huwa għal użu ta' darba.

Il-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jingħataw bhala infużjoni fl-istess ħin fl-istess linja tal-vina (jew kannula) mal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil:

Amikacin sulphate
Caspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutamine hydrochloride
Famotidine
Filgrastim
Gentamicin sulphate
Hydromorphone hydrochloride
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem

Micafungin
Morphine sulphate
Norepinephrine bitartrate
Potassium chloride
Vancomycin hydrochloride

Kwalunkwe prodott mhux elenkat fit-tabella ta' hawn fuq ma għandux jingħata flimkien ma' Noxafil fl-istess linja tal-vina (jew kannula).

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil għandu jiġi speżjonat viżwalment għal frak qabel ma jingħata. Is-soluzzjoni ta' Noxafil tvarja minn bla kulur għal isfar ċar. Il-varjazzjonijiet fil-kulur f' din il-medda ma jaffettwawx il-kwalità tal-prodott.

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

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra ħlief dawk imsemmija hawn taħt:

- 5 % glucose fl-ilma
- 0.9 % sodium chloride
- 0.45 % sodium chloride
- 5 % glucose u 0.45 % sodium chloride
- 5 % glucose u 0.9 % sodium chloride
- 5 % glucose u 20 mEq KCl

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 In-Netherlands

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

EU/1/05/320/004 **kunjett wiehed**

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Ottubru 2005
 Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Ottubru 2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

<{XX/SSSS}>

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Noxafil 300 mg trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull qartas fih 300 mg ta' posaconzaole. Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali gastroreżistenti jkollha koncentrazzjoni ta' madwar 30 mg għal kull mL.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 0.28 mg/mL methyl parahydroxybenzoate (E218) u 0.04 mg/mL propyl parahydroxybenzoate.

Dan il-prodott mediċinali fih 47 mg ta' sorbitol (E420) għal kull mL.

Dan il-prodott mediċinali fih 7 mg ta' propylene glycol (E1520) għal kull mL.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali.

Trab offwajt għal isfar.

Is-solvent huwa likwidu mċajpar u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet tal-fungu li ġejjin f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' sentejn (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1):

- Aspergillozi invażiva f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal amphotericin B jew itraconazole jew f'pazjenti intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali;
- Fusarjozi f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal amphotericin B jew f'pazjenti intolleranti għal amphotericin B;
- Kromoblastomikozi u miċetoma f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal itraconazole jew f'pazjenti intolleranti għal itraconazole;
- Kokkidajomikozi f'pazjenti b'mard li hu refrattarju għal amphotericin B, itraconazole jew fluconazole jew f'pazjenti intolleranti għal dawn il-prodotti mediċinali.

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

Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali huwa indikat ukoll għal profilassi ta' infezzjonijiet tal-fungu invasiva fil-pazjenti pedjatriċi li ġejjin minn età ta' sentejn:

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

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Noxafil koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni u l-pilloli gastroreżistenti għall-użu fit-trattament primarju ta' aspergillozi invażiva.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' Noxafil suspensjoni orali għall-użu f'kandidjażi orofaringeali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

In-non-interkambjalità bejn Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali u Noxafil suspensjoni orali

Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali huwa indikat għall-popolazzjoni pedjatrika (<18-il sena) biss. Hija disponibbli formulazzjoni oħra (Noxafil suspensjoni orali) għal pazjenti adulti ta' ≥18-il sena.

It-trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali ma għandux jiġi inter-skambjat mas-suspensjoni orali minhabba d-differenzi fid-dożaġġ ta' kull formulazzjoni. Għaldaqstant, segwi r-rakkomandazzjonijiet tad-doża speċifiċi għal kull formulazzjoni.

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

Pożoloġija

Noxafil huwa disponibbli wkoll bħala 40 mg/mL suspensjoni orali; 100 mg pillola gastroreżistenti; u 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Id-dożaġġ għal pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena jidher f'Tabella 1.

Il-volum tad-doża massima li jista' jingħata b'siringa tad-dożaġġ ta' 10 mL huwa ta' 8 mL permezz ta' qartas wieħed ikkumerċjalizzat ta' Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali, li jikkorrispondi għal doża masima ta' 240 mg (jiġifieri d-doża rakkomandata għal pazjenti li jiżnu 40 kg). Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu > 40 kg, huwa rakkomandat li tuża l-pilloli posaconazole jekk il-pazjent jista' jibla' pilloli shaħ. Irreferi għall-SmPC tal-pillola għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ.

Tabella 1. Doża rakkomandata f'pazjenti pedjatriċi (età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena) u li jiżnu 10 sa 40 kg

Piż (kg)	Doża (volum)
10-<12 kg	90 mg (3 mL)
12-<17 kg	120 mg (4 mL)
17-<21 kg	150 mg (5 mL)
21-<26 kg	180 mg (6 mL)
26-<36 kg	210 mg (7 mL)
36-40 kg	240 mg (8 mL)

F'Jum 1, id-doża rakkomandata tingħata darbtejn.

Wara Jum 1, id-doża rakkomandata tingħata darba kuljum.

Durata tat-terapija

Għal pazjenti b'infezzjonijiet fungali invażivi (IFI) refrattarji jew pazjenti b'IFI intolleranti għal terapija tal-ewwel linja, id-durata tat-terapija għandha tkun ibbażata fuq is-severità tal-marda sottostanti, l-irkupru minn immunosoppressjoni u r-rispons kliniku.

Għal pazjenti b'lewkimja mijeloġena akuta jew sindromes mijelodisplastiki, il-profilassi ta' infezzjonijiet fungali invażivi b'Noxafil għandha tibda diversi jiem qabel il-bidu anticipat ta' newtropsenja u tkompli għal 7 ijiem wara li l-għadd ta' newtrofili jogħla għal aktar minn 500 ċellula għal kull mm³. Id-durata tat-terapija hija bbażata fuq l-irkupru minn newtropsenja jew immunosoppressjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Mhuwix mistenni effett tal-indeboliment tal-kliwi fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole u mhux rakkomandat l-ebda aġġustament fid-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 zieda 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 oġġla fil-plażma.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali

Id-doża għandha tingħata mill-ħalq fi żmien 30 minuta minn meta tithallat.

Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali għandu jingħata bis-siringi pprovduti bit-tarf immarkat.

Għal dettalji dwar il-preparazzjoni u l-ġoti tat-trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali, ara sezzjoni 6.6 u l-Istruzzjonijiet għall-Użu.

Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

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

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

L-ġhotja flimkien waqt 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 epatici (eż. zidiet ħfief sa moderati fl-ALT, AST, alkaline phosphatase, bilirubin totali u/jew epatite klinika) kienu rappurtati waqt kura b'posaconazole. Testijiet għoljin tal-funzjoni tal-

fwied kienu fil-parti l-kbira riversibbli malli twaqqfet it-terapija u f'xi każijiet it-testijiet reġgħu lura għan-normal mingħajr ma twaqqfet it-terapija. Rarament, reazzjonijiet epatiċi aktar severi li wasslu għall-mewt kienu rrappurtati.

Posaconazole għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku minhabba esperjenza klinika limitata u l-possibilità li l-livelli fil-plażma jkunu oġhla 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 matul il-kors ta' terapija b'posaconazole. Pazjenti li jiżviluppaw anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt terapija b'posaconazole għandhom ikunu eżaminati regolarmet għall-iżvilupp ta' ħsara epatika aktar serja. L-imaniġġar tal-pazjenti għandu jinkludi evalwazzjoni permezz ta' laboratorju tal-funzjoni epatika (l-aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied u bilirubin). It-twaqqif ta' posaconazole 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 jtawlu 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 akkwizit
- Kardjomajopatiya, l-aktar meta jkun hemm insuffiċjenza kardijaka
- Sinus bradikardja
- Preżenza ta' aritmiji sintomatiċi
- L-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali magħrufin li jtawwlu l-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-għoti ta' posaconazole flimkien ma' xi benzodiazepines metabolizzati minn CYP3A4 (eż. midazolam, triazolam, alprazolam) għandu jiġi kkunsidrat biss jekk ikun meħtieġ b'mod ċar. Għandu jiġi kkunsidrat agġustament fid-doża ta' benzodiazepines metabolizzati minn CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Tossicità 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' puplesija, newropatiya periferali, sindrome ta' sekrezzjoni tal-ormon antidiuretika mhux xierqa, u ileus paralitiku. Halli l-antifungali azole, inkluż posaconazole, għal pazjenti li jirċievu alkaloidi vinka, inkluż vincristine li m'għandhom l-ebda għażla ta' kura antifungali alternattiva (ara sezzjoni 4.5).

Tossicità b'venetoclax

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

Antibatterici ta' rifamycin (rifampicin, rifabutin), ċerti mediċini kontra l-aċċessjonijiet (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone) u efavirenz

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

Esponiment fil-plażma

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' posaconazole wara l-għoti ta' pilloli ta' posaconazole huma ġeneralment oġġla minn dawk miksuba b'suspensjoni orali ta' posaconazole. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' posaconazole wara l-għoti ta' pilloli ta' posaconazole jistgħu jiżdiedu maż-żmien f'xi pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Disfunzjoni gastrointestinali

Hemm *data* farmakokinetika limitata f'pazjenti b'disfunzjoni gastrointestinali severa (bħal dijarea severa). Il-pazjenti li jkollhom dijarea severa jew remettar għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet fungali li jfeġġu f'daqqa.

Methyl parahydroxybenzoate u propyl parahydroxybenzoate

Dan il-prodott mediċinali fih methyl parahydroxybenzoate (E218) u propyl parahydroxybenzoate. Jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi (possibbilment b'dewmien).

Sorbitol

Din il-mediċina fiha 47 mg sorbitol (E420) għal kull mL.

Fi prodotti mediċinali għal użu orali, sorbitol jista' jaffettwa l-bijodisponibbiltà ta' prodotti mediċinali oħra għal użu orali li jingħataw fl-istess hin.

Pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (HFI) m'għandhomx jieħdu/jingħataw dan il-prodott mediċinali.

Propylene glycol

Din il-mediċina fiha 7 mg propylene glycol (E1520) għal kull mL.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-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.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg darba kuljum) inaqqs is- C_{max} (l-oġġla 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 taħt 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 suspensjoni orali 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-tahlita ta' fosamprenavir ma' posaconazole tista' twassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' posaconazole fil-plażma. Jekk ikun meħtieġ l-għoti tat-tnejn flimkien, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib għal żvilupp ta' infezzjonijiet bil-moffa. Għoti ta' doži 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 ħin 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-riċetturi H_2 u inibituri tal-pompa tal-proton

Ma kinux osservati effetti klinikament rilevanti meta l-pilloli ta' posaconazole ntużaw fl-istess ħin ma' antaċidi, antagonisti tar-riċetturi H_2 u inibituri tal-pompa tal-proton. M'hemmx bżonn ta' agġustament fid-doża tal-pilloli ta' posaconazole meta l-pilloli ta' posaconazole jintużaw fl-istess ħin ma' antaċidi, antagonisti tar-riċetturi H_2 u inibituri tal-pompa tal-proton.

L-effetti ta' posaconazole fuq prodotti mediċinali oħrajn

Posaconazole huwa impeditur qawwi ta' CYP3A4. L-għotja fl-istess ħin 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 taħt. Hija konsiljata l-attenzjoni waqt kura fl-istess ħin 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 jittieħdu 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.

Saru diversi studji ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom li fihom jseħħ esponiment oġġla għal posaconazole meta mqabbel mal-pazjenti li ngħataw l-istess doża. L-effett ta' posaconazole fuq is-substrati ta' CYP3A4 fil-pazjenti jista' b'xi mod ikun aktar baxx minn dak osservat f'voluntiera b'saħħithom, u huwa mistenni li jkun varjabbli bejn il-pazjenti minħabba l-esponiment varjabbli ta' posaconazole fil-pazjenti. L-effett tal-għoti flimkien ma' posaconazole fuq il-livelli fil-plażma ta' substrati ta' CYP3A4 jista' wkoll ikun varjabbli f'pazjent.

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

L-użu fl-istess ħin ta' posaconazole u terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone, halofantrine jew quinidine huwa kontra-indikat. L-użu fl-istess ħin jista' jikkawża żidiet tal-konċentrazzjonijiet 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-konċentrazzjoni fil-plażma ta' alkalojdi ergot (ergotamine u dihydroergotamine), li jista' jwassal għal ergotizmu. L-użu fl-istess ħin 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' rabdomajeloži (ara sezzjoni 4.3).

Alkalojdi vinka

Ħafna mill-alkalojdi vinka (eż. vincristine u vinblastine) huma sottostrati ta' CYP3A4. L-għoti fl-istess ħin ta' antifungali azole, inkluż posaconazole b'vincristine ġie assoċjat ma' reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.4). Posaconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-alkalojdi vinka li jista' jwassal 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 ħin 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 ħin, huwa rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa tal-għadd komplet tad-demem u reazzjonijiet avversi relatati ma' židiet fil-livelli ta' rifabutin (eż. uvejite).

Sirolimus

L-għoti ta' doži 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 minħabba l-esponiment varjabbli għal posaconazole fil-pazjenti. L-għotja fl-istess ħin ta' posaconazole ma' sirolimus mhux rakkomandat u għandu jiġi evitat kull meta jkun possibbli. F'każ li jkun meqjus li l-għotja fl-istess- ħin ma jistax jiġi evitat, huwa rakkomandat li d-doża ta' sirolimus titnaqqas ħafna meta tkun ser tinbeda t-terapija b'posaconazole u li jkun hemm monitoraġġ frekwenti ħafna tal-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' sirolimus fid-demem. Il-konċentrazzjonijiet ta' sirolimus għandhom jitkejlu fil-mument meta jibda jingħata, waqt l-għotja fl-istess ħin, u meta titwaqqaf il-kura b'posaconazole, u d-doži ta' sirolimus mibdula kif ikun xieraq. Ta' min jinnota li r-relazzjoni bejn l-aktar konċentrazzjoni baxxa ta' sirolimus u l-AUC tinbidel meta jingħata flimkien ma' posaconazole. B'hekk, il-konċentrazzjonijiet baxxi ta' sirolimus li jaqgħu fil-medda terapewtika tas-soltu jistgħu jwasslu għal livelli aktar baxxi minn dak terapewtiku. Għalhekk, konċentrazzjonijiet baxxi li jaqgħu fil-parti ta' fuq tal-medda terapewtika tas-soltu għandhom jiġu mmirati u għandha tingħata attenzjoni bir-reqqa għal sinjali u sintomi kliniċi, parametri tal-laboratorju u bijopsiji tat-tessuti.

Ciclosporin

F'pazjenti b'trapjant tal-qalb li qegħdin fuq doži fissi ta' ciclosporin, posaconazole suspensjoni orali 200 mg darba kuljum żied il-konċentrazzjonijiet ta' ciclosporin li kienu jeħtieġu tnaqqis tad-doži. Każijiet ta' židiet fil-livelli ta' ciclosporin li wasslu għal reazzjonijiet avversi severi, inkluża nefrotossicità u każ fatali ta' lewko-enċefalopatija, kienu rrappurtati fi studji dwar l-effikaċja klinika. Meta tkun se tinbeda l-kura b'posaconazole f'pazjenti li jkunu diġa qed jirċievu ciclosporin, id-doża ta' ciclosporin għandha titnaqqas (eż. għal tlett kwarti tad-doża kurrenti). Għalhekk il-livelli ta' ciclosporin fid-demem għandhom ikunu monitorati sew waqt l-użu fl-istess ħin, 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 minħabba fihom il-pazjenti kellhom jiddaħhlu l-isptar u/jew jitwaqqaf posaconazole, kienu rrappurtati fi studji dwar l-effikaċja klinika. Meta tinbeda l-kura b'posaconazole f'pazjenti li diġa qed jirċievu tacrolimus, id-doża ta' tacrolimus għandha titnaqqas (eż. għal madwar terz tad-doża kurrenti). Għalhekk il-livelli ta' tacrolimus fid-demem għandhom ikunu monitorati sew meta jingħataw fl-istess ħin, 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-għotja fl-istess ħin 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 żiedet b'medja ta' 2.6-il darba u 3.7-

il darba (medda 1.2 sa 26-il darba), rispettivament. Wara l-ghotja fl-istess hin ta' posaconazole suspensjoni orali mill-halq (400 mg darbtejn kuljum) ma' azatanavir u ritonavir (300/100 mg darba kuljum) ghal 7 ijiem f'individwi b'sahhithom is-C_{max} u l-AUC ta' atazanavir ziedu b'medja ta' 1.5-il darba u 2.5-il darba (medda 0.9 sa 4.1-il darba), rispettivament. Iz-zieda ta' posaconazole mat-terapija b'atazanavir jew b'atazanavir ma' ritonavir kienet assoċjata ma' zidiet fil-livelli ta' bilirubin fil-plazma. Monitoraġġ frekwenti ta' reazzjonijiet avversi u tossicità relatata ma' agenti 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'sahhithom posaconazole suspensjoni orali (200 mg darba kuljum ghal 10 ijiem) zied l-esponent (AUC) ta' midazolam mogħti ġol-vina (0.05 mg/kg) bi 83 %. Fi studju ieħor b'voluntiera b'sahhithom, l-ghotja ta' doži ripetuti ta' posaconazole suspensjoni orali (200 mg darbtejn kuljum ghal 7 ijiem) zied 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; Suspensjoni orali ta' posaconazole 400 mg darbtejn kuljum ghal 7 ijiem ziedet 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. Iz-żewġ doži ta' posaconazole it-tnejn li huma ziedu s-C_{max} u l-AUC b'1.6 u 6.2-il darba (medda 1.6 sa 7.6-il darba), rispettivament. Iz-żewġ doži ta' posaconazole it-tnejn li huma ziedu s-C_{max} u l-AUC ta' midazolam mill-halq (2 mg doża waħda mill-halq) 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 ghal 8-10 sigħat meta ngħataw flimkien.

Minhabba r-riskju li l-pazjent jitraqqad ghal 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-ghotja fl-istess- hin ma' posaconazole. Tibdil fid-doża tal-imblukkaturi tal-kanali ta' -calcium jistgħu jkunu meħtieġa.

Digoxin

L-ghotja ta' azoles oħrajn kienet assoċjata ma' zidiet fil-livelli ta' digoxin. Għalhekk, posaconazole jista' jzid il-konċentrazzjoni fil-plazma ta' digoxin u l-livelli ta' digoxin għandhom ikunu monitorati meta tinbeda jew titwaqqaf il-kura b'posaconazole.

Sulfonylureas

Il-konċentrazzjonijiet ta' glucose naqsu f'xi voluntiera b'sahhithom meta glipizide ingħata flimkien ma' posaconazole. Monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet 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-ghoti tat-tnejn flimkien b'posaconazole, li huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4, jista' jwassal għal esponent akbar għal tretinoin li jirriżulta f'żieda fit-tossiċità (speċjalment iperkalcemija). Il-livelli ta' calcium tas-serum għandhom jiġu mmonitorjati u, jekk meħtieġ, aġġustamenti xierqa fid-doża ta' tretinoin għandhom jiġu kkunsidrati matul il-kura b'posaconazole, u matul il-jiem ta' wara l-kura.

Venetoclax

Meta mqabbel ma' venetoclax 400 mg mogħti waħdu, l-ghoti flimkien ta' 300 mg posaconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, ma' venetoclax 50 mg u 100 mg ghal 7 ijiem fi 12-il pazjent zied is-C_{max} ta' venetoclax b'1.6 darbiet u 1.9 darbiet, u l-AUC b'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 hsara 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 hlief meta l-benefiċċju għall-omm ma jkunx jegħleb b'mod ċar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh

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

Fertilità

Posaconazole ma kellux effett fuq il-fertilità ta' firien maskili b'dozi sa' 180 mg/kg (3.4 darbiet il-pillola ta' 300 mg abbaži ta' koncentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss fil-pazjenti) jew firien femminili b'doza sa 45 mg/kg (2.6 darbiet il-pillola ta' 300 mg abbaži ta' koncentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss fil-pazjenti). Mhemmx esperjenza klinika li stmat l-impatt ta' posaconazole fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Is-sigurtà ta' posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali u koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Is-sigurtà ta' posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali u koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni giet ivvalutata f' 115-il pazjent pedjatriku minn età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena għal użu ta' profilassi.

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti waqt it-trattament kienu zieda fl-alanine aminotransferase (2.6 %), zieda fl-aspartate aminotransferase (3.5 %) u raxx (2.6 %).

Lista tar-reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Fi hdan is-sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt l-intestaturi tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni (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 fl-istudji kliniċi u/jew użu wara t-tqeghid fis-suq*

<p>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</p> <p>Komuni:</p> <p>Mhux komuni:</p> <p>Rari:</p>	<p>newtropenija</p> <p>tromboċitopenija, lewkopenija, anemija, esinofilja, limfadenopatija, infart fil-milsa</p> <p>sindrome uremiku emolitiku, purpura tromboċitopenika</p> <p>trombotika, panċitopenija, koagulopatija, emorraġija</p>
<p>Disturbi fis-sistema immuni</p> <p>Mhux komuni:</p> <p>Rari:</p>	<p>reazzjoni allergika</p> <p>reazzjoni ta' sensittività eċċessiva</p>
<p>Disturbi fis-sistema endokrinarja</p> <p>Rari:</p>	<p>insuffiċjenza adrenali, tnaqqis tal-gonadotropin fid-demem, psewdoadosteroniżmu</p>
<p>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</p> <p>Komuni:</p> <p>Mhux komuni:</p>	<p>żbilanċ fl-elettroliti, anoressija, nuqqas ta' aptit, ipokalimja, ipomanjesimja</p> <p>ipergliċemija, ipogliċemija</p>
<p>Disturbi psikjatriċi</p> <p>Mhux komuni:</p> <p>Rari:</p>	<p>ħolm stramb, stat konfużjonali, disturb fl-irqad</p> <p>disturb psicotiku, depressjoni</p>
<p>Disturbi fis-sistema nervuża</p> <p>Komuni:</p> <p>Mhux komuni:</p> <p>Rari:</p>	<p>parasteżija, sturdament, nġhas, uġiġh ta' ras, disgewżja</p> <p>konvulżjonijiet, newropatija, ipoestesija, tregħid, afasja, insomnja</p> <p>inċident ċerebrovaskulari, enċefalopatija, newropatija periferali, sinkope</p>
<p>Disturbi fl-ġhajnejn</p> <p>Mhux komuni:</p> <p>Rari:</p>	<p>vista mċajpra, fotofobija, tnaqqis fl-akutezza tal-vista</p> <p>diplopja, skotoma</p>
<p>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</p> <p>Rari:</p>	<p>indeboliment tas-smiġh</p>
<p>Disturbi fil-qalb</p> <p>Mhux komuni:</p> <p>Rari:</p>	<p>sindrome tal-QT twil[§], elettrokardjogramma abnormali[§], palpitzazzjonijiet, bradikardija, sistoli supraventrikulari żejda, takikardija</p> <p>torsade de pointes, mewt f'daqqa, takikardija ventrikolari, arrest kardjo-respiratorju, insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku</p>
<p>Disturbi vaskulari</p> <p>Komuni:</p> <p>Mhux komuni:</p> <p>Rari:</p>	<p>pressjoni għolja</p> <p>pressjoni baxxa, vaskulite</p> <p>emboliżmu pulmonari, trombożi fil-vini fondi</p>

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali Mhux komuni: Rari:	sogħla, epistassi, sulluzzu, kongestjoni nażali, uġiġh plewriku, takipnea pressjoni għolja pulmonari, pulmonite interstizjali, pulmonite
Disturbi gastro-intestinali Komuni hafna: Komuni: Mhux komuni: Rari:	dardir rimettar, uġiġh addominali, dijarea, dispepsja, ħalq xott, gass fl-istonku, stitikezza, skumdità anorettali pankreatite, nefha addominali, enterite, skonfort epigastriku, tifwiq, marda ta' rifluss gastroesofagali, edima fil-ħalq emorraġija gastrointestinali, ileus
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Mhux komuni: Rari:	testijiet tal-funzjoni tal-fwied jiġu għoljin (żieda fl-ALT, żieda fl-AST, żieda fil-bilirubin, żieda fl-alkaline phosphatase, żieda fil-GGT) ħsara epatoċellulari, epatite, suffeġra, epatomegalija, kolestażi, tossiċità epatika, funzjoni epatika mhux normali insuffiċjenza tal-fwied, epatite kolestatika, epatosplenomegalija, sensittività tal-fwied, asteriksis
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni: Mhux komuni: Rari:	raxx, ħakk ulċerazzjoni fil-ħalq, alopeċja, dermatite, eritema, petekje sindrome ta' Stevens Johnson, raxx bl-infafet
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi Mhux komuni:	uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-għonq, uġiġh muskoluskeletriku, uġiġh fl-estremitàjiet
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja Mhux komuni: Rari:	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, żieda fil-kreatinina fid-demm aċidożi tat-tubi tal-kliwi, nefrite interstizjali
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Mhux komuni: Rari:	disturb mestrwali uġiġh fis-sider
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni: Mhux komuni: Rari:	piressija (deni), astenja, għeja edima, uġiġh, kešha, telqa, skumdità fis-sider, intolleranza għall-mediċini, thossok nervuż, infjamazzjoni tal-mukuża edima fl-ilsien, edima fil-wiċċ

Investigazzjonijiet	
Mhux komuni:	tibdil fil-livelli tal-mediċini, tnaqqis fil-fosfru fid-demem, 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 gastroreżistenti għal suspensjoni orali.

§ 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-suspensjoni orali ta' posaconazole, gie rrapportat korrimment epatiku sever b'eżitu fatali (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti 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

M'hemmx esperjenza b'doża eċċessiva ta' posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikotiċi għall-użu sistemiku, derivattivi tat-triazole, Kodiċi ATC: J02AC04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Mikrobijoloġija

Posaconazole ntweraw li huwa effettiv *in vitro* kontra l-mikroorganizmi li ġejjin: speċi ta' *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), speċi ta' *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, u l-ispeċi ta' *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, u *Rhizopus*. It-tagħrif mikrobijoloġiku jissuġġerixxi li posaconazole huwa attiv kontra *Rhizomucor*, *Mucor*, u *Rhizopus*; madankollu, it-tagħrif kliniku għadu limitat wisq biex tiġi valutata l-effikaċja ta' posaconazole kontra dawn l-aġenti kawżattivi.

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

Scedosporium apiospermum/S. boydii (n=65) ta' 2 mg/L; *Exophiala dermatitidis* (n=15) ta' 0.5 mg/L, u *Purpureocillium lilacinum* (n=21) ta' 1 mg/L.

Reżistenza

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

Valuri ta' Limitu Epidemjologiku (ECOFF - *Epidemiological Cut-off*) għal *Aspergillus spp.*

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

Valuri ECOFF tal-EUCAST:

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

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

Breakpoints

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

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

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

Kombinazzjoni ma' sustanzi antifungali oħra

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

Esperjenza klinika

Sommarju tal-bridging study tat-trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali u konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Il-farmakokinetika u s-sigurtà ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali ġew ivvalutati f' 115-il individwu pedjatriku minn età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena fi studju mhux randomizzat, multiċentriku, open-label, sekwenzjali, ta' eskalazzjoni tad-doża (Studju 097). L-individwi pedjatriċi immunokompromessi b'newtropsenja magħrufa jew suspettata ġew esposti għal posaconazole b'3.5 mg/kg, 4.5 mg/kg jew 6.0 mg/kg kuljum (BID f' Jum 1). Il-115-il individwu kollha inizjalment irċievew posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għal mill-inqas 7 ijiem, u 63 individwu nqalbu għal trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali. Id-durata medja globali tat-trattament (posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali) tal-individwi trattati kollha kienet ta' 20.6 jiem (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' posaconazole ġew determinati f'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena. L-użu ta' posaconazole f'dawn il-gruppi ta' età huwa appoġġjat minn evidenza minn studji adegwati u kkontrollati sew ta' posaconazole fl-adulti, *data* farmakokinetika u tas-sigurtà minn

studji pedjatriċi, u minn immudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2). Ma ġie identifikat l-ebda sinjal ta' sigurtà ġdid bl-użu ta' posaconazole f'pazjenti pedjatriċi fl-istudji pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Noxafil ma ġewx determinati f'pazjenti pedjatriċi ta' taħt is-sentejn.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Evalwazzjoni tal-elettrokardjogrammi

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta tat-trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali hija ta' madwar 83 %. L-ġhoti ta' posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali wara l-konsum ta' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam fl-adulti ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq l-AUC u rriżulta fi tnaqqis moderat (23% sa 41%) fis- C_{max} . Abbażi ta' mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni, ma ġie identifikat l-ebda effett sinifikanti ta' ikla fuq il-bijodisponibbiltà ta' posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali f'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena. Għalhekk, it-trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali jista' jingħata mingħajr ma jiġi kkunsidrat l-ikel.

L-ġhoti konkomitanti ta' posaconazole trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali ma' prodotti mediċinali li jaffettwaw il-pH gastriku jew il-motilità gastrika ma jkunx mistenni li juri xi effetti sinifikanti fuq l-esponiment farmakokinetiku ta' posaconazole abbażi ta' similarità għall-pilloli gastroreżistenti.

Ġie mwettaq studju ta' dissoluzzjoni *in vitro* biex jiġi evalwat l-impatt tal-alkoħol (5, 10, 20, u 40 %) fuq id-dissoluzzjoni ta' Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali. Posaconazole nstab li jirrilaxxa aktar malajr minn Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali fil-preżenza ta' alkoħol *in vitro*, li jista' jinterferixxi mal-karatteristiċi tiegħu ta' rilaxx ittardjat.

Distribuzzjoni

Posaconazole għandu volum ċentrali ta' distribuzzjoni ta' 112 L (5.2 % RSE) abbażi ta' mmudellar PK tal-popolazzjoni f'individwi pedjatriċi li jirċievu formulazzjonijiet IV jew PFS. Posaconazole jehel hafna mal-proteini (> 98 %), l-aktar mal-albumina tas-serum.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Posaconazole jitneħħa bil-mod bi tneħħija medja ta' 4.7 L/h (3.9%RSE) u li tikkorrispondi ma' half-life ($t_{1/2}$) ta' 24 siegħa abbażi ta' mmudellar PK tal-popolazzjoni f'individwi pedjatriċi li jirċievu IV jew PFS. Wara l-ġhoti ta' ^{14}C -posaconazole, ir-radjuattività kienet irkuprata prinċipalment fl-ippurgar (77 % tad-doża radjutikkettata) bl-akbar komponent ikun il-kompost oriġinali (66 % tad-doża radjutikkettata). It-tneħħija mill-kliewi hija mezz ta' eliminazzjoni minuri, b'14 % tad-doża radjutikkettata jitneħħa fl-awrina (< 0.2 % tad-doża radjutikkettata jkun il-kompost oriġinali). Il-konċentrazzjonijiet fissi fil-plażma jinkisbu sa Jum 7 wara dożagġ darba kuljum (darbtejn kuljum f'Jum 1) f'individwi pedjatriċi li jirċievu PFS.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Tfal (< 18-il sena)

Abbażi tal-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni li evalwa l-farmakokinetika ta' posaconazole u bassar l-esponimenti fil-pazjenti pedjatriċi, il-mira tal-esponiment ta' konċentrazzjoni medja (C_{av}) ta' posaconazole fi stat fiss ta' madwar 1,200 ng/mL u $C_{av} \geq 500$ ng/mL f' madwar 90 % tal-pazjenti tinkiseb bid-doża rakkomandata ta' posaconazole konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali. Is-simulazzjonijiet, permezz tal-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni, ibassru $C_{av} \geq 500$ ng/mL f' 90 % tal-pazjenti pedjatriċi li jiżnu mill-inqas 40 kg wara għoti tad-doża adulta ta' posaconazole pilloli gastroreżistenti (300 mg darbtejn kuljum f' Jum 1 u 300 mg darba kuljum li jibdedu f' Jum 2).

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' posaconazole f' pazjenti pedjatriċi tissuggerixxi li l-età, is-sess, l-indeboliment tal-kliewi u l-etnicità m'għandhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' posaconazole.

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f' każ ta' indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

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

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

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

Fi studju mhux kliniku bl-użu ta' għoti ġol-vini ta' posaconazole fi klieb ta' età żgħira ħafna (li ngħataw doża minn età ta' ġimagħtejn sa 8 ġimgħat) giet osservata zieda fl-inċidenza ta' tkabbir tal-ventrikolu tal-moħħ fl-annimali ttrattati meta mqabbel ma' annimali ta' kontroll konkurrenti. Ma giet osservata l-ebda differenza fl-inċidenza ta' tkabbir tal-ventrikolu tal-moħħ bejn l-annimali ta' kontroll u daww ittrattati wara l-perjodu sussegwenti mingħajr trattament ta' 5 xhur. Ma kien hemm l-ebda anormalità newroloġika, fl-imġiba jew fl-iżvilupp fil-klieb b' din is-sejba, u ma deħritx sejba tal-moħħ simili b' jew għoti orali ta' posaconazole lil klieb żgħar (età ta' 4 ijiem sa 9 xhur) jew bl-għoti ġol-vini ta' posaconazole lil klieb żgħar (età ta' 10 ġimgħat sa 23 ġimgħa). Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhux magħruf.

Ma deħrux effetti fuq l-elettrokardjogrammi, inkluzi l-intervalli QT u QTc, fi studju dwar ta' sigurtà farmakoloġika b' doži ripetuti fuq ix-xadini b' konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' 8.5 darbiet akbar mill-konċentrazzjonijiet miksuba b' doži terapewtiċi fil-bnedmin. L-ekokardjografija ma żvelat l-ebda indikazzjoni ta' dikumpens tal-qalb fi studju ta' sigurtà farmakoloġika b' doži ripetuti fil-firien b' esponiment sistemiku ta' 2.1 darbiet akbar minn dak miksub b' mod terapewtiku. Deħru zidiet fil-pressjonijiet tad-demmi 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 daww 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 daww miksuba b' doži terapewtiċi fil-bnedmin, posaconazole kkawża varjazzjonijiet u malformazzjonijiet skeletali, distoċja, zieda fit-tul tat-tqala, tnaqqis fid-daqs medju tal-frieħ u tas-sopravivenza wara t-twelid. Fil-fniek, posaconazole kien embrijotossiku b' esponimenti akbar minn

dawk miksuba b' dozi terapewtiċi. 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.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Hypromellose acetate succinate

Solvent

ilma ppurifikat

glycerol (E422)

methyl parahydroxybenzoate (E218)

propyl parahydroxybenzoate

sodium dihydrogen phosphate monohydrate

citric acid anhydrous (E330)

xanthan gum (E415)

sodium citrate (E331)

saccharin sodium (E954)

microcrystalline cellulose

carmellose sodium

carrageenan calcium sulfate trisodium phosphate (E407)

soluzzjoni ta' sorbitol (E420)

potassium sorbate (E202)

ħelu taċ-ċitru b'toġhma ta' berries li fih propylene glycol (E1520), ilma, toġhma naturali u artifiċjali

emulsjoni Af li ma tagħmilx ragħwa li fiha polyethylene glycol (E1521), octamethyl

cyclotetrasiloxane, decamethylcyclopentasiloxane u poly(oxy-1,2-ethanediyl), .alpha.-(1-oxooctadecyl)-.omega.-hydroxy

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Wara r-rikostituzzjoni: 30 minuta

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali jiġi fornit bħala pakkett li fih:

Pakkett 1: Il-kitt fih 8 qratas (PET/aluminju/LLDPE), li jintużaw darba reżistenti għat-tfal, żewġ siringi ta' 3 mL (ħodor) bit-tarf immarkat, żewġ siringi ta' 10 mL (blu) bit-tarf immarkat, żewġ tazzi għat-tahlit, flixxun wieħed tas-solvent ta' 473 mL (HDPE) b'għeluq tal-polypropylene (PP) b'kisja tas-sigill ta' induzzjoni tal-fojl u adapter wieħed tal-flixxun għall-flixxun tas-solvent.

Pakkett 2: Kaxxa ta' sitt siringi ta' 3 mL (ħodor) u sitt siringi ta' 10 mL (blu) bit-tarf immarkat.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Id-dettalji sħaħ dwar il-preparazzjoni u l-ġhoti ta' trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali jistgħu jinstabu fil-fuljett tal-istruzzjonijiet għall-użu li huwa inkluż fil-kitt. Il-ġenituri u/jew l-indoktraturi għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jaqraw il-fuljett tal-istruzzjonijiet għall-użu qabel jippreparaw u jagħtu Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali.

Kull qartas li jintuża darba fih 300 mg ta' posaconazole li jiġu sospizi f'9 mL ta' solvent biex jinkiseb total ta' 10 mL ta' suspensjoni b'koncentrazzjoni finali ta' madwar 30 mg għal kull mL.

Nota: Għandu jintuża BISS is-solvent fil-kitt biex jiġi ppreparat Noxafil.

Nota: Biex tiżgura l-ġhoti tad-doża korretta, għandhom jintużaw BISS is-siringi bit-tarf immarkat ipprovduti għall-preparazzjoni u l-ġhoti. Id-disinn tas-siringa bit-tarf immarkat jipprevjeni l-aggregazzjoni tas-suspensjoni matul il-preparazzjoni u l-ġhoti.

Is-siringa bit-tarf immarkat ipprovduta fil-kitt għandha tintuża biex jingħata Noxafil mat-tubu tat-tmiġ enterali. Id-daqs tat-tubu tat-tmiġ enterali għandu jintgħażel abbażi tal-karatteristiċi tal-pazjent. Uża tubu tat-tmiġ enterali xieraq abbażi tal-materjal tat-tubu skont it-tabella li ġejja.

Tip	Materjal tat-tubu	Daqs tat-tubu
Tubu Gastriku	Polyurethane	16 Fr jew ikbar
	Silicone	14 Fr jew ikbar
Tubu Nażogastriku	PVC*	12 Fr jew ikbar
	Polyurethane	12 Fr jew ikbar

*PVC – polyvinyl chloride

It-tubu għandu jerġa' jitlaħlaħ b'mill-inqas 10 mL ta' ilma biex tiżgura li jingħata Noxafil u biex tnaddaf it-tubu.

Wara l-ġhoti tal-volum meħtieġ, is-suspensjoni li jifdal fit-tazza għat-tahlit ma tistax terġa' tintuża u għandha tintrema.

Id-doża għandha tingħata mill-ħalq fi żmien 30 minuta minn meta tħallatha.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 In-Netherlands

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

EU/1/05/320/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Ottubru 2005

Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Ottubru 2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

<{XX/SSSS}>

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Organon Heist bv, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Il-Belġju

Merck Sharp & Dohme B. V. Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, L-Olanda

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti 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)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid 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 minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Noxafil 40 mg/mL suspensjoni orali
posaconazole

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll glucose likwidu, sodium benzoate (E211), benzyl alcohol, propylene glycol (E1520).
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Flixkun ta' 105 mL ta' suspensjoni orali.
Kuċċarina tal-kejl

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ħawwad sew qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Noxafil suspensjoni orali u pilloli MHUMIEX interkambjabbli.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Kull prodott li jibqa erba' ġimgħat wara li jinfetah il-flixkun għandu jintrema. Data tal-ftuh: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tagħmlux fil-friza.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/05/320/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Noxafil suspensjoni orali

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

Noxafil 40 mg/mL suspensjoni orali
posaconazole

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

Kull mL tas-suspensjoni fiha 40 mg ta' posaconazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll glucose likwidu, sodium benzoate (E211), benzyl alcohol, propylene glycol (E1520).
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

105 mL
suspensjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Hawwad sew qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Armi wara 4 ġimgħat. Data tal-ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tagħmlux fil-friza.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

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

EU/1/05/320/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Noxafil 100 mg pilloli gastro-reżistenti
posaconazole

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

Kull pillola gastro-reżistenti fiha 100 mg of posaconazole.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

24 pillola gastro-reżistenti
96 pillola gastro-reżistenti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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

Noxafil suspensjoni orali u pilloli MHUMIEX interkambjabbli.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/05/320/002 24 pillola
EU/1/05/320/003 96 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli noxafil

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Noxafil 100 mg pilloli gastro-rezistenti
posaconazole

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

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Noxafil 300 mg/konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
posaconazole

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

Kull kunjett fih 300 mg ta' posaconazole.
Kull mL fih 18 mg ta' posaconazole.
Fih hafna sodium. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Betadex Sulfobutyl Ether Sodium (SBECD), disodium edetate, hydrochloric acid u sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH), ilma għall-injezzjonijiet.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għall-informazzjoni.

4. GHAMLA FARMACEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vina wara li jiġi dilwit.
Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/05/320/004 kunjett wighed

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Noxafil 300 mg konċentrat sterili
posaconazole
Għal użu fil-vina wara li jithallat

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Ara l-fuljett

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (BIL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Noxafil 300 mg trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali
posaconazole

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

Kull qartas fih 300 mg ta' posaconazole. Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali gastroreżistenti jkun fiha konċentrazzjoni ta' madwar 30 mg għal kull mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-prodott rikostitwit fih methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate, propylene glycol (E1520) u soluzzjoni ta' sorbitol (E420). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali

Din il-kaxxa fiha pakkett (pakkett 1) bi: 8 qratas, żewġ siringi ta' 3 mL u żewġ siringi ta' 10 mL bit-tarf immarkat, żewġ tazzi għat-taħlit, flixxkun tas-solvent wiehed u adapter tal-flixxkun wiehed; u pakkett (pakkett 2) bi: sitt siringi żejda ta' 3 mL u sitt siringi żejda ta' 10 mL bit-tarf immarkat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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

Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali u Noxafil suspensjoni orali MHUMIEX interkambjabbli.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Wara r-rikostituzzjoni: is-suspensjoni orali gastroreżistenti ghandha tintuża fi żmien 30 minuta.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/05/320/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

noxafil 300 mg trab għal suspensjoni orali

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' ĠEWWA – Pakkett 1 (minn 2) (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)
NOXAFIL 300 mg trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Noxafil 300 mg trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali
posaconazole

Pakkett 1 (minn 2)

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

Kull qartas fih 300 mg ta' posaconazole. Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali gastroreżistenti jkun fiha konċentrazzjoni ta' madwar 30 mg għal kull mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-prodott rikostitwit fih methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate, propylene glycol (E1520) u soluzzjoni ta' sorbitol (E420). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali

Dan il-pakkett fih: 8 qratas, żewġ siringi ta' 3 mL u żewġ siringi ta' 10 mL bit-tarf immarkat, żewġ tazzi għat-tahlit, flixkun tas-solvent wiehed u adapter tal-flixkun wiehed.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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

Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali u Noxafil suspensjoni orali MHUMIEX interkambjabbli.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Wara r-rikostituzzjoni: is-suspensjoni orali gastroreżistenti għandha tintuża fi żmien 30 minuta.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/05/320/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

noxafil 300 mg trab għal suspensjoni orali

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

TIKKETTA TAL-QARTAS għal NOXAFIL 300 mg trab gastroreżistenti għal suspensjoni orali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Noxafil 300 mg trab gastroreżistenti għal suspensjoni orali
posaconazole

użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

6. OHRAJN

MSD

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

TIKKETTA għall-flixkun tas-SOLVENT li għandu jintuża ma' Noxafil 300 mg trab gastroreżistenti għal suspensjoni orali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Solvent għal Noxafil

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate, propylene glycol (E1520) u soluzzjoni ta' sorbitol (E420). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

473 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Hawwad sew qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif u l-fuljett 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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/05/320/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU) – Pakkett 2 (minn 2) – SIRINGI ADDIZZJONALI li għandhom jintużaw ma' Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Għandu jintuża biss mal-kitt ta' **Noxafil 300 mg** trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali

Pakkett 2 (minn 2)

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Din il-kartuna fiha sitt siringi ta' dożaġġ orali bit-tarf immarkat ta' 3 mL u sitta oħra ta' 10 mL imgeżwrin individwalment

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/05/320/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Aqra l-fuljett bl-istruzzjonijiet ipprovduti mal-kitt ta' Noxafil 300 mg trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali.

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Mhux applikabbli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Noxafil 40 mg/mL suspensjoni orali posaconazole

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok 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 Noxafil u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Noxafil
3. Kif għandek tiehu Noxafil
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Noxafil
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Noxafil u għalxiex jintuża

Noxafil 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.

Noxafil jista' jintuża fl-adulti biex jikkura dawn it-tipi ta' infezzjonijiet tal-fungu meta medicini antifungali oħrajn ma jkunux ħadmu 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 imsejhin kromblastomikozi u miċetoma li ma jkunux tjiebu meta jkunu ġew ikkurati b'itraconazole jew meta itraconazole kellu jitwaqqaf;
- infezzjonijiet ikkawżati b'fungus minħabba 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 jieħdu infezzjonijiet fungali, bħal:

- pazjenti li għandhom sistema immuni dgħajfa minħabba kimoterapija għal "lewkemija majelogenika 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 Noxafil

Tihux Noxafil

- jekk inti allergiku għal posaconazole jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tiehu: terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, 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 Noxafil jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Noxafil.

Ara "Medicini oħra u Noxafil" hawn isfel għal aktar informazzjoni, inkluża informazzjoni dwar medicini oħra li jistgħu jinteraġixxu ma' Noxafil.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Noxafil jekk:

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

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

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

Tfal

Noxafil suspensjoni orali m'għandhiex tintuża fi tfal u adolexxenti (ta' 17-il sena u iżgħar).

Medicini oħra u Noxafil

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

Tihux Noxafil jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

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

Noxafil jista' jżid l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demmm 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. Noxafil 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-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 limfoċitika kronika (CLL)

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

Medicini oħra

Ara l-lista hawn fuq ta' medicini li m'għandhomx jittieħdu meta tkun qed tieħu Noxafil. Minbarra l-medicini msemmija hawn fuq li m'għandhomx jittieħdu ma' posaconazole minħabba 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' Noxafil. Jekk jogħġbok aċċerta ruħek li tgħid lit-tabib tiegħek dwar il-medicini kollha li qed tieħu (bir-ricetta jew mingħajr ricetta).

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

Il-medicini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Noxafil billi jnaqqsu l-ammont ta' Noxafil fid-demmm:

- rifabutin u rifampicin (jintużaw għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet). Jekk diġà qieghed tieħu rifabutin, ikollok bżonn test tad-demmm u trid toqgħod attent għal xi effetti sekondarji possibbli ta' rifabutin.
- phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew primidone (li jintużaw għat-trattament jew il-prevenzjoni ta' 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.

Noxafil 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 alkaloidi vinka oħrajn (jintużaw għall-kura tal-kanċer)
- venetoclax (jintuża għat-trattament 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 "sulfonilureas" oħrajn (jintużaw għall-kura ta' zokkor għoli fid-demmm)
- aċidu all-trans retinojku (ATRA), imsejjaħ ukoll tretinoin (użat għall-kura ta' ċerti kanċers tad-demmm).

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

Noxafil 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 tiehu Noxafil"). M'hemmx tagħrif dwar l-effett tal-alkohol fuq posaconazole.

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila qabel tibda tiehu Noxafil. Tihux Noxafil jekk inti tqila sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel dan it-tabib tiegħek. Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila, inti għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qiegħda tiehu din il-medicina. Jekk tohroġ tqila waqt li tkun qiegħda tiehu Noxafil, ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

Treddax waqt li tkun qiegħda tiehu Noxafil. Dan minhabba li ammonti żgħar jistgħu jgħaddu għal ġol-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok stordut, bin-nghas, jew ikollok vista mċajpra waqt li tkun qed tiehu Noxafil, 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.

Noxafil fih il-glucose

Noxafil fih madwar 1.75 g ta' glucose għal kull 5 mL ta' suspensjoni. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Noxafil fih sodium

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

Noxafil fih sodium benzoate

Din il-medicina fiha 10 mg of sodium benzoate (E211) għal kull 5 mL ta' suspensjoni.

Noxafil fih benzyl alcohol

Din il-medicina fiha sa 1.25 mg ta' benzyl alcohol għal kull 5 mL ta' suspensjoni. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Noxafil fih propylene glycol

Din il-medicina fiha sa 24.75 mg of propylene glycol (E1520) għal kull 5 mL ta' suspensjoni.

3. Kif għandek tiehu Noxafil

Taqlibx bejn Noxafil suspensjoni orali u Noxafil pilloli jew Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali mingħajr ma tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minhabba li dan jista' jirriżulta f'nuqqas ta' effikaċja jew zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi.

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek 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 Noxafil 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 ieħor, jekk jirrikamndalek it-tabib tiegħek, tista' tieħu 400 mg (żewġ kuċċarini ta' 5 mL) darbtejn kuljum b'kundizzjoni li tkun tista' tieħu ż-żewġ doži 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 kuljum .
Biex tevita Infezzjonijiet serji tal-Fungu	Hu 200 mg (kuċċarina waħda ta' 5 mL) tliet darbiet kuljum.

Jekk tieħu Noxafil aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Noxafil

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina 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 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-għajnejn, awrina skura jew ippurgar ċar mhux normali, thossok ma tiflaħx għall-ebda raġuni, problemi fl-istonku, telf tal-aptit jew għeja jew dgħufija mhux tas-soltu, żieda fl-enzimi tal-fwied li tidher fit-testijiet tad-demmm
- reazzjoni allergika

Effetti sekondarji oħra

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

Komuni: dawn li ġejjin 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, tneimm, ħakk, tkexkix, tingiz jew ħruq
- 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
- ħruq ta' stonku (sensazzjoni ta' ħruq fis-sider li titla' sal-gerżuma)
- livelli baxxi ta' "newtrofili" - tip ta' ċelloli bojod tad-demmm (newtopenija) –dan jista' jagħmlek aktar probabbli li jaqbdur infezzjonijiet u jidhru fit-testijiet tad-demmm

- deni
- sensazzjoni ta' dgħufija, sturdament, għeja jew nghas
- raxx
- ħakk
- stitikezza
- skonfort fir-rektum

Mhux komuni: dawn li ġejjin 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-demem
- livell baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija) li jidher fit-testijiet tad-demem – dan jista' jwassal għal fsada
- livell baxx ta' "leukoċiti" tip ta' ċelloli bojod tad-demem (lewkopenija) li jidher fit-testijiet tad-demem – dan jista' jagħmlek aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet
- livell għoli ta' "esinofili" tip ta' ċelloli bojod tad-demem (esinofilja) – dan jista' jseħħ jekk ikollok infjammazzjoni
- infjammazzjoni tal-vini u l-arterji
- problemi fir-ritmu tal-qalb
- aċċessjonijiet (konvulzjonijiet)
- ħsara fin-nervituri (newropatija)
- ritmu tal-qalb abnormali – jidher fuq traċċar tal-qalb (ECG), palpitazzjonijiet, taħbita tal-qalb bil-mod jew mgħaġġla, pressjoni tad-demem għolja jew baxxa
- pressjoni tad-demem 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-kliewi – is-sinjali jinkludu li tgħaddi aktar jew anqas awrina, li tkun ta' kulur differenti mis-soltu
- livelli għoljin ta' kreatinina fid-demem – murija f' testijiet tad-demem
- sogħla, sulluzzu
- fsada mill-imnieher
- uġiġħ sever qawwi fis-sider meta tieħu n-nifs (uġiġħ plewritiku)
- nefha tal-glandoli limfatiċi (limfadenopatija)
- tnaqqis fis-sensazzjoni ta' sensitività speċjalment fuq il-ġilda
- tregħid
- livelli għoljin jew baxxi taz-zokkor fid-demem
- vista mċajpra, sensitività għad-dawl
- twaqqiġħ tax-xagħar (alopecja)
- ulċeri fil-ħalq
- tertir, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- uġiġħ, uġiġħ fid-dahar jew fl-għonq, uġiġħ fid-dirgħajn jew fir-riglejn
- żamma tal-ilma (edima)
- problemi mestrwali (fsada abnormali mill-vagina)
- 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
- tħossok minfuħ

- nawsja ħafifa sa severa, rimettar, bugħawwieg u dijarea, normalment ikkawżati minn virus, ugiġh fl-istonku
- tiffewwaq
- tħossok nervuż

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

- pulmonite – is-sinjali jinkludu qtugħ ta’ nifs u produzzjoni ta’ mħat imdennes
- pressjoni għolja tad-demem fil-vini u l-arterji tal-pulmuni (pressjoni għolja pulmonari) din tista’ tikkawża ħsara serja fil-pulmun tiegħek u f’qalbek
- problemi fid-demem bħal tagħqid tad-demem mhux tas-soltu jew fsada fit-tul
- reazzjonijiet allergiċi severi, inkluż raxx mifruż bl-infafet u tqaxxir tal-ġilda
- problemi mentali bħal smiġh ta’ vuċijiet jew tara ħwejjeġ li ma jkunux hemm
- ħass ħażin
- problemi biex taħseb jew titkellem, movimenti bl-iskossi, speċjalment f’idejk li ma tistax tikkontrollahom
- puplesija – is-sinjali jinkludu wgiġh, dgħufija, tirziħ, jew tingiż fid-dirgħajn 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 wgiġh qawwi jew nefħa fis-saqajn
- emboli fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) – is-sinjali jinkludu qtugħ ta’ nifs jew ugiġh waqt it-tehid tan-nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren – is-sinjali jinkludu rimettar tad-demem jew tgħaddi d-demem fl-ippurgar tiegħek
- sadd fl-imsaren (ostruzzjoni intestinali) speċjalment fl-“ileu”. Is-sadd jimpedixxi l-kontenut tal-imsaren tiegħek milli jgħaddi għall-parti ta’ isfel tal-musrana – is-sinjali jinkludu sensazzjoni ta’ nefħa, rimettar, stitikezza severa, telf tal-aptit, u bugħawwiġijiet
- “sindrome uremiku emolitiku” meta jitkissru ċ-ċelloli ħomor tad-demem (emolisi) li tista’ sseħħ bi jew mingħajr insuffiċjenza tal-kliewi
- “panċitopenija” livell baxx taċ-ċelloli kollha tad-demem (ċelloli ħomor u bojod tad-demem u plejtlits) li jidher fit-testijiet tad-demem
- tidnis vjola kbir fuq il-ġilda (purpura tromboċitopenika trombotika)
- nefħa fil-ħalq jew fl-ilsien
- depressjoni
- vista doppja
- ugiġh fis-sider
- glandoli adrenalni li ma jaħdmux tajjeb – dan jista’ jikkawża dgħufija, għeja, telf tal-aptit, tidnis tal-ġilda
- glandola pitwitarja li ma taħdimx tajjeb – dan jista’ jikkawża livelli baxxi tad-demem f’xi ormoni li jaffettwaw il-funzjoni tal-organi maskili jew femminili
- problemi fis-smiġh
- psewdoadosteroniżmu, li jirriżulta fi pressjoni għolja tad-demem b’livell baxx ta’ potassju (jidher fit-test tad-demem)

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

- xi pazjenti rrapportaw ukoll li ħassewhom konfużi wara li ħadu Noxafil.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwix elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżzla f’ [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-

effetti sekundarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Noxafil

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tagħmlux fil-friza.

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg 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 Noxafil

- Is-sustanza attiva f'Noxafil hija posaconazole. Kull millilitru ta' suspensjoni orali fih 40 milligramma ta' posaconazole.
- Is-sustanzi l-oħra huma polysorbate 80, simeticone, sodium benzoate (E211), sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, glycerol, xanthan gum, glucose likwidu, titanium dioxide (E171), toġhma artifiċjali taċ-ċirasa li fiha benzyl alcohol u propylene glycol (E1520), u ilma purifikat.

Kif jidher Noxafil u l-kontenut tal-pakkett

Noxafil huwa suspensjoni bajda, b'toġhma taċ-ċirasa, 105 mL ta' suspensjoni orali impakkettati fi fliexken tal-ħġieg kannella jagħtu fl-oranġjo.

Hemm ukoll kuċċarina għal-kejl ma' kull flixxkun biex tkejjel dożi ta' 2.5 u 5 mL ta' suspensjoni orali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Noxafil 100 mg pilloli gastro-rezistenti posaconazole

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-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 l-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 Noxafil u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Noxafil
3. Kif għandek tiehu Noxafil
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Noxafil
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Noxafil u għalxiex jintuża

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

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

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

Noxafil jista' jintuża fl-adulti u fit-tfal minn età ta' sentejn li jiżnu aktar minn 40 kg biex jittratta t-tipi li ġejjin ta' infezzjonijiet fungali:

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

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

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Noxafil

Tihux Noxafil

- jekk inti allergiku għal posaconazole jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qieghed tiehu terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, halofantrine, quinidine, kwalunkwe medicina li fiha "alkalojdi tal-ergotina" bħal ergotamine jew dihydroergotamine, jew "statin" bħal simvastatin, atorvastatin jew lovastatin.
- jekk 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 Noxafil jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Noxafil.

Ara "Medicini oħra u Noxafil" hawn isfel għal aktar informazzjoni, inkluża informazzjoni dwar medicini oħra li jistgħu jinteraġixxu ma' Noxafil.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Noxafil jekk:

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

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

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

Tfal

Noxafil m'għandux jingħata lil tfal iżgħar mill-età ta' sentejn.

Medicini oħra u Noxafil

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

Tihux Noxafil jekk qieghed tiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

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

Noxafil jista' jzid l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demmm 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. Noxafil jista' jzid 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-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 limfoċitika kronika (CLL)

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

Medicini oħra

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

Ċerti medicini jistgħu jzidu r-riskju ta' effetti sekondarji ta' Noxafil billi jzidu l-ammont ta' Noxafil fid-demmm.

Il-medicini li għejjin jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Noxafil billi jnaqqsu l-ammont ta' Noxafil fid-demmm:

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

Noxafil jista' possibbilment iżid ir-riskju ta' effetti sekondarji ta' xi medicini oħra billi jzid l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demmm. Dawn il-medicini jinkludu:

- vincristine, vinblastine "alkalojdi vinca" (jintużaw għall-kura tal-kanċer)
- venetoclax (jintuża għat-trattament tal-kanċer)
- ciclosporin (jintuża waqt jew wara operazzjoni ta' trapjant)
- tacrolimus u sirolimus (jintużaw waqt jew wara operazzjoni ta' trapjant)
- rifabutin (jintuża għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet)
- medicini li jintużaw għall-kura tal-HIV imsejja 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-demmm)
- digoxin (jintuża għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- glipizide jew "sulfonilureas" oħra (jintużaw għall-kura ta' livelli għoljin taz-zokkor fid-demmm)
- aċidu all-trans retinojku (ATRA), imsejjaħ ukoll tretinoin (użat għall-kura ta' ċerti kanċers tad-demmm).

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

Tqala u treddiġh

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

Tihux Noxafil jekk inti tqila sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel dan it-tabib tiegħek. Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila, inti għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qieghda tiehu din il-medicina. Jekk tohroġ tqila waqt li tkun qieghda tiehu Noxafil, ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

Treddax waqt li tkun qieghda tiehu Noxafil. Dan minhabba li ammonti żgħar jistgħu jgħaddu għal għalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok stordut, bin-nghas, jew ikollok vista mcajpra waqt li tkun qed tiehu Noxafil, 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.

Noxafil fih sodium

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

3. Kif għandek tiehu Noxafil

Taqlibx bejn Noxafil pilloli u Noxafil suspensjoni orali mingħajr ma tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minhabba li dan jista' jirrizulta f'nuqqas ta' effikaċja jew zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi.

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

Kemm għandek tiehu

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

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

Kif tiehu din il-medicina

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

Jekk tiehu Noxafil aktar milli suppost

Jekk taħseb li stajt hadt Noxafil aktar milli suppost, kellek tabib jew mur fi sptar immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Noxafil

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekundarji serji

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

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

Effetti sekundarji oħra

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

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

- bidla fil-livell tal-melħ fid-demem tiegħek li tidher fit-testijiet tad-demem - is-sinjali jinkludu sensazzjoni ta' konfużjoni jew dgħufija
- sensazzjonijiet abnormali fil-ġilda, bħal tirziħ, tnefnim, ħakk, tkexkix, tingiz jew ħruq
- uġiġħ ta' ras
- livelli baxxi ta' potassju – li jidher fit-testijiet tad-demem
- livelli baxxi ta' manjeżju – li jidher fit-testijiet tad-demem
- pressjoni tad-demem għolja
- telf tal-aptit, uġiġħ 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' "newtrofilijiet" - tip ta' ċelloli bojod tad-demem (newtropenija) –dan jista' jagħmlek aktar probabbli li jaqbdok infezzjonijiet u jidher fit-testijiet tad-demem
- deni
- sensazzjoni ta' dgħufija, sturdament, għeja jew nġhas
- raxx
- ħakk
- stitikezza
- skonfort fir-rektum

Mhux komuni: dawn li ġejjin 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-demem
- livell baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija) li jidher fit-testijiet tad-demem – dan jista' jwassal għal fsada
- livell baxx ta' "lewkoċiti" tip ta' ċelloli bojod tad-demem (lewkopenija) li jidher fit-testijiet tad-demem – dan jista' jagħmlek aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet
- livell għoli ta' "esinofili" tip ta' ċelloli bojod tad-demem (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), palpazzjonijiet, taħbita tal-qalb bil-mod jew mgħaġġla, pressjoni tad-demem għolja jew baxxa
- pressjoni tad-demem baxxa
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) – dan jista' jikkawża wġiġħ sever fl-istonku
- interruzzjoni fil-provvista tal-ossiġnu għall-milsa (infart tal-milsa) - dan jista' jikkawża uġiġħ qawwi fl-istonku
- problemi severi fil-kliewi – is-sinjali jinkludu li tgħaddi aktar jew anqas awrina, li tkun ta' kulur differenti mis-soltu

- livelli għoljin ta' krejatinina fid-demm – murija f' testijiet tad-demm
- sogħla, sulluzzu
- fsada mill-immieher
- ugiġh sever qawwi fis-sider meta tieħu n-nifs (ugiġh plewritiku)
- nefħa tal-glandoli limfatiċi (limfadenopatija)
- tnaqqis fis-sensazzjoni ta' sensitività speċjalment fuq il-ġilda
- tregħid
- livelli għoljin jew baxxi taz-zokkor fid-demm
- vista mċajpra, sensitività għad-dawl
- twaqqiġh tax-xagħar (alopecja)
- ulċeri fil-ħalq
- tertir, tħossok ma tiflaħx b' mod ġenerali
- ugiġh, ugiġh fid-dahar jew fl-għonq, ugiġh fid-dirgħajn jew fir-riglejn
- zamma tal-ilma (edima)
- problemi mestrwali (fsada abnormali mill-vaġina)
- ma tkunx tista' torqod (insomnija)
- inkapaċità sħiħa jew parzjali li titkellem
- nefħa fil-ħalq
- ħolm stramb, jew diffikultà biex torqod
- problemi bil-koordinazzjoni jew il-bilanċ
- infjammazzjoni tal-mukuża
- immieher miżdud
- diffikultà biex tieħu nifs
- skumdità fis-sider
- tħossok minfuħ
- nawsja ħafifa sa severa, rimettar, bugħawwieġ u dijarea, normalment ikkawżati minn virus, ugiġh fl-istonku
- titfewwaq
- tħossok 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-demm fil-vini u l-arterji tal-pulmuni (pressjoni għolja pulmonari) din tista' tikkawża ħsara serja fil-pulmun tiegħek u f' qalbek
- problemi fid-demm bħal tagħqid tad-demm mhux tas-soltu jew fsada fit-tul
- reazzjonijiet allergiċi severi, inkluż raxx mifruħ 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' idejk li ma tistax tikkontrollahom
- puplesija – is-sinjali jinkludu wgiġh, dgħufija, tirziħ, jew tingiż fid-dirgħajn u r-riglejn
- ikollok tikka għamja jew skura fil-kamp viżiv tiegħek
- insuffiċjenza tal-qalb jew attakk tal-qalb li jistgħu jwasslu għal waqfien tat-taħbit tal-qalb jew mewt, problemi fir-ritmu tal-qalb, b' mewt f' daqqa
- emboli f' saqajk (trombozi fil-vini fil-fond) – is-sinjali jinkludu wgiġh qawwi jew nefħa fis-saqajn
- emboli fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) – is-sinjali jinkludu qtuġh ta' nifs jew ugiġh waqt it-tehid tan-nifs
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren – is-sinjali jinkludu rimettar tad-demm jew tghaddi d-demm 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' nefħa, rimettar, stitikezza severa, telf tal-aptit, u bugħawwiġijiet

- “sindrome uremiku emolitiku” meta jitkissru ċ-ċelloli homor tad-demem (emolisi) li tista’ ssehh bi jew mingħajr insuffiċjenza tal-kliewi
- “panċitopenija” livell baxx ta’-ċelloli kollha tad-demem (ċelloli homor u bojod tad-demem u plejtlits) li jidher fit-testijiet tad-demem
- tidnis vjola kbir fuq il-ġilda (purpura tromboċitopenika trombotika)
- nefha fil-ħalq jew fl-ilsien
- depressjoni
- vista doppja
- uġiġħ fis-sider
- glandoli adrenali li ma jaħdmux tajjeb – dan jista’ jikkawża dgħufija, għeja, telf tal-aptit, tidnis tal-ġilda
- glandola pitwitarja li ma taħdimx tajjeb – dan jista’ jikkawża livelli baxxi tad-demem f’xi ormoni li jaffettwaw il-funzjoni tal-organi maskili jew femminili
- problemi fis-smiġħ
- psewdoaldosteroniżmu, li jirriżulta fi pressjoni għolja tad-demem b’livell baxx ta’ potassju (jidher fit-test tad-demem)

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

- xi pazjenti rrapportaw ukoll li hassewhom konfużi wara li ħadu Noxafil.

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

5. Kif taħzen Noxafil

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-folja wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Din il-medicina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X’fih Noxafil

- Is-sustanza attiva f’Noxafil hi posaconazole. Kull pillola fiha 100 mg ta’ posaconazole.
- Is-sustanzi l-oħra huma: hypromellose acetate succinate; cellulose, microcrystalline; hydroxypropylcellulose (E463); silica dental type; croscarmellose sodium; magnesium stearate, polyvinyl alcohol, macrogol 3350, titanium dioxide (E171), talc, iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Noxafil u l-kontenut tal-pakkett

Noxafil pilloli gastro-reżistenti huma miksijin bl-isfar u għandhom għamla ta’ kapsula, għandhom imnaqqax fuqhom “100” fuq naħa waħda u huma ppakkjati f’ folja f’ pakketti ta’ 24 (2x12) jew 96 (8x12) pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}><{xahar 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>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Noxafil 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni posaconazole

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

- 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 Noxafil u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Noxafil
3. Kif għandek tuża Noxafil
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Noxafil
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Noxafil u għalxiex jintuża

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

Noxafil jahdem billi joqtol jew iwaqqaf it-tkabbir ta' ċerti tipi ta' fungi li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet.

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

Noxafil jista' jintuża fl-adulti u fit-tfal minn età ta' sentejn biex jittratta t-tipi li ġejjin ta' infezzjonijiet fungali:

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

Noxafil jintuża wkoll għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet fungali f'adulti u fit-tfal minn età ta' sentejn li jkunu f'riskju għoli ta' infezzjoni fungali, bħal:

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Noxafil

Tużax Noxafil

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

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

Ara "Medicini oħra u Noxafil" hawn isfel għal informazzjoni dwar medicini oħra li jistgħu jinteraġixxu ma' Noxafil.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Noxafil jekk:

- kellek reazzjoni allergika għal xi medicina antifungali oħra bħal ketoconazole, fluconazole, itraconazole jew voriconazole.
- għandek jew xi darba kellek problemi fil-fwied. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demmm waqt li tkun qiegħed tieħu Noxafil.
- għandek traċċat tar-ritmu tal-qalb abnormali (ECG) li juri problema msejha intervall QTc twil
- għandek dgħufija 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-demmm tiegħek.
- qed tieħu vincristine, vinblastine u "alkalojdi vinka" oħra (medicini li jintużaw biex jikkuraw il-kanċer).
- qed tieħu venetoclax (medicina li tintuża biex tittratta l-kanċer).

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

Tfal

Noxafil ma għandux jingħata lil tfal iżgħar mill-età ta' sentejn.

Medicini oħra u Noxafil

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

Tihux Noxafil jekk qiegħed tieħu xi waħda minn dawn li ġejjin:

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

Noxafil jista' jżid l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demmm 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. Noxafil 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-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 limfoċitika kronika (CLL)

Tihux Noxafil jekk xi waħda minn dawn ta’ hawn fuq tapplika għalik. Jekk m’intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Noxafil.

Mediċini oħra

Hares lejn il-lista ta’ hawn fuq ta’ mediċini li m’għandhomx jittieħdu waqt li tkun qed tieħu Noxafil. Minbarra l-mediċini msemmija hawn fuq hemm mediċini oħra li jgħorru riskju ta’ problemi fir-ritmu, li jistgħu jkunu akbar meta jittieħdu flimkien ma’ posaconazole. Jekk jogħġbok ara li tgħid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini kollha li qed tieħu (bir-riċetta jew mingħajr riċetta).

Ċerti mediċini jistgħu jżidu r-riskju ta’ effetti sekondarji ta’ Noxafil billi jżidu l-ammont ta’ Noxafil fid-demm.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta’ Noxafil billi jnaqqsu l-ammont ta’ Noxafil fid-demm.

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

Noxafil 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 għat-trattament tal-kanċer)
- ciclosporin (jintuża waqt jew wara operazzjoni ta’ trapjant)
- tacrolimus u sirolimus (jintużaw waqt jew wara operazzjoni ta’ trapjant)
- rifabutin (jintuża għall-kura ta’ ċerti infezzjonijiet)
- mediċini li jintużaw għall-kura tal-HIV imsejja inibituri tal-protease (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-kalcju” oħrajn (jintużaw għall-kura tal-pressjoni għolja tad-demm)
- digoxin (jintuża għall-kura ta’ insuffiċjenza tal-qalb)
- glipizide jew “sulfonilureas” oħra (jintużaw għall-kura ta’ livelli għoljin taz-zokkor fid-demm)
- aċidu all-trans retinojku (ATRA), imsejjah ukoll tretinoin (użat għall-kura ta’ ċerti kanċers tad-demm).

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

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila qabel ma tieħu Noxafil. Tużax Noxafil 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 qieghda tuża Noxafil. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qieghda tuża Noxafil, ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

Treddax waqt li tkun qieghda tuża Noxafil. Dan minhabba li ammonti zgħar jistgħu jgħaddu għal għalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok stordut, bin-nghas, jew ikollok vista m'cajpra waqt li tkun qed tiehu Noxafil, li jistghu jaffettwaw il-hila tieghek biex issuq jew tuza għodda jew magni. Jekk dan isehh, m'ghandekx issuq jew tuza għodda jew magni u kkuntattja lit-tabib tieghek.

Noxafil fih sodium

Id-doża ta' kuljum massima rakkomandata ta' din il-medicina fiha 924 mg sodium (li jinsab fil-melh tat-tisjir). Dan huwa ekwivalenti għal 46 % tat-tehid fid-dieta ta' kuljum massimu rakkomandat għal adult għal sodium.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk tehtieg Noxafil 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni jew aktar kuljum għal perjodu twil, speċjalment jekk gejt rakkomandat biex issegwi dieta b'melh (sodium) baxx.

Noxafil fih cyclodextrin

Din il-medicina fiha 6,680 mg ta' cyclodextrin għal kull kunjett.

3. Kif għandek tuza Noxafil

Dejjem għandek tuza din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata għall-adulti hija 300 mg darbtejn kuljum fl-ewwel jum, imbagħad 300 mg darba kuljum, fil-jiem ta' wara.

Id-doża rakkomandata għat-tfal ta' età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena, hija ta' 6 mg/kg sa massimu ta' 300 mg darbtejn kuljum fl-ewwel jum, imbagħad 6 mg/kg sa massimu ta' 300 mg darba kuljum, wara dan.

Il-koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni ta' Noxafil se jiġi dilwit sal-koncentrazzjoni t-tajba mill-ispizjar jew l-infermier tieghek.

Il-koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni ta' Noxafil dejjem sejjer jiġi ppreparat u jingħatalek minn professjonist fil-kura tas-saħħa.

Sejjer tingħata Noxafil:

- permezz ta' tubu tal-plastik imqiegħed ġol-vina (infuzjoni ġol-vina)
- is-soltu fuq medda ta' 90 minuta

It-tul tal-kura jista' jiddependi fuq it-tip ta' infezzjoni li jkollok jew it-tul ta' żmien li s-sistema immuni tieghek ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost u jista' jiġi addattat b'mod individwali għalik mit-tabib tieghek. M'ghandekx tadatta d-doża tieghek inti stess qabel ma tikkonsulta lit-tabib tieghek jew tbiddel ir-regim tal-kura tieghek.

Jekk tinsa tiehu doża ta' Noxafil

Peress li sejjer tingħata din il-medicina taħt supervizzjoni medika mill-vicin, huwa improbabli li taqbeż doża. Madankollu, għid lit-tabib jew l-ispizjar tieghek jekk taħseb li qbiżt doża.

Meta Noxafil jitwaqqaf mit-tabib tieghek, suppost ma tesperjenza ebda effetti.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekundarji serji

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

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

Effetti sekundarji oħra

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekundarji li ġejjin:

Komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- bidla fil-livell tal-melħ fid-demmm tiegħek li tidher fit-testijiet tad-demmm - is-sinjali jinkludu sensazzjoni ta' konfużjoni jew dgħufija
- sensazzjonijiet mhux normali fil-ġilda, bħal tirziħ, ħakk, tneħħim, tkexkix, tingiz jew ħruq
- nefha, ħmura, u sensitività tul il-vina li fiha ingħata Noxafil
- 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
- ħruq ta' stonku (sensazzjoni ta' ħruq fis-sider li tibqa' tiela' sal-gerżuma)
- livelli baxxi ta' "newtrofili" - tip ta' ċelloli bojod tad-demmm (newtropenija) –dan jista' jagħmlek aktar probabbli li jaqbdok infezzjonijiet u jidhru fit-testijiet tad-demmm
- deni
- sensazzjoni ta' dgħufija, sturdament, għeja jew ngħas
- raxx
- ħakk
- stitikezza
- skonfort rettali

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

- 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-ossiġnu għall-milza (infart tal-milza) - dan jista' jikkawża uġiġħ qawwi fl-istonku

- problemi severi fil-kliewi – is-sinjali jinkludu li tghaddi 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-imnieher
- uġiġh sever qawwi fis-sider meta tieħu n-nifs (uġiġh plewritiku)
- nefħa tal-glandoli limfatiċi (limfadenopatija)
- tnaqqis fis-sensazzjoni ta' sensittività speċjalment fuq il-ġilda
- tregħid
- livelli għoljin jew baxxi taz-zokkor fid-demmm
- vista mċajpra, sensittività għad-dawl
- twaqqiġh tax-xagħar (alopecja)
- ulċeri fil-ħalq
- tertir, tħossok ma tiflaħx b' mod ġenerali
- uġiġh, uġiġh fid-dahar jew fl-ghonq, uġiġh fid-dirġhajj jew fir-riglejn
- żamma tal-ilma (edima)
- problemi mestrwali (fsada abnormali mill-vagina)
- ma tkunx tista' torqod (insomnija)
- ma tkunx tista' titkellem għal kollox jew b' mod parzjali
- nefħa tal-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
- tħossok minfuħ
- nawsja ħafifa sa severa, rimettar, bugħawwieġ u dijarea, normalment ikkawżati minn virus, uġiġh fl-istonku
- titfewwaq
- tħossok nervuż
- infjammazzjoni jew uġiġh fis-sit tal-injezzjoni

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-demmm fil-vini u l-arterji tal-pulmuni (pressjoni għolja pulmonari) din tista' tikkawża ħsara serja fil-pulmun tiegħek u f' qalbek
- problemi fid-demmm bħal tagħqid tad-demmm mhux tas-soltu jew fsada fit-tul
- reazzjonijiet allergiċi severi, inkluż raxx mifruż bl-inafet 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' idejk li ma tistax tikkontrollahom
- puplesija – is-sinjali jinkludu wġiġh, dgħufija, tirziħ, jew tingiż fid-dirġhajj u r-riglejn
- ikollok tikka għamja jew skura fil-kamp viziv 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 nefħa fis-saqajn
- emboli fil-pulmun (embolizmu 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-demmm jew tghaddi d-demmm fl-ippurgar tiegħek

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

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

- xi pazjenti rrapportaw ukoll li hassewhom konfużi wara li hadu Noxafil.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji elenkanti fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew 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 imniżzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Noxafil

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Aħzen fi frigiġ (2 °C–8 °C).

Ladarba ppreparat, il-prodott għandu jintużax mill-ewwel, Jekk ma jintużax mill-ewwel, is-soluzzjoni tista' tinhażen sa 24 siegħa f'2 °C-8 °C (fi frigiġ). Din il-medicina hija għall-użu ta' darba u kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Noxafil

- Is-sustanza attiva hi posaconazole. Kull kunjett fih 300 mg ta' posaconazole.
- Is-sustanzi l-oħra huma: Betadex Sulfoethyl Ether Sodium (SBECD), disodium edetate, hydrochloric acid (konċentrat), sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Noxafil u l-kontenut tal-pakkett

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil hija ċara, bla kulur sa isfar ċar. Il-varjazzjonijiet fil-kulur f'din il-medda ma jaffettwawx il-kwalità tal-prodott.

Din il-medicina hija disponibbli f'kunjett tal-ħgieg għall-użu ta' darba magħluq b'tapp tal-gomma bromobutyl u sigill tal-aluminju.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}><{xahar 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>.

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Istruzzjonijiet għall-għoti tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil

- Ekwilibra l-kunnett iffriżat ta' Noxafil għat-temperatura ambjentali.
- Ittrasferixxi b'mod asettiku 16.7 mL ta' posaconazole f'borża (jew flixxun) għal għoti fil-vina li fiha taħlita ta' dilwent kompatibbli (ara hawn taht għal lista ta' dilwenti) billi tuża l-volum li jvarja minn 150 mL sa 283 mL skont il-konċentrazzjoni finali li trid tinkiseb (mhux anqas minn 1 mg/mL u mhux akbar minn 2 mg/mL).
- Agħti permezz ta' linja venuża ċentrali, inkluż kateter venuż ċentrali jew kateter ċentrali mdaħħal b'mod periferali (PICC) b'infużjoni bil-mod ġol-vina fuq perjodu ta' madwar 90 minuta. Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil ma għandux jinghata b'għoti ta' bolus.
- Jekk ma jkunx disponibbli kateter venuż ċentrali, tista' tinghata infużjoni waħda permezz ta' kateter venuż periferali b'volum biex tinkiseb dilwizzjoni ta' madwar 2 mg/mL. Meta tinghata permezz ta' kateter venuż periferali, l-infużjoni għandna tinghata fuq perjodu ta' madwar 30 minuta.
Nota: Fi studji kliniċi, infużjonijiet periferali multipli mogħtija fl-istess vina wasslu għal reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8).
- Noxafil huwa għal użu ta' darba.

Il-prodotti mediċinali li ġejjin jistgħu jinghataw bhala infużjoni fl-istess hin fl-istess linja tal-vina (jew kannula) mal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ta' Noxafil:

Amikacin sulphate
Caspofungin
Ciprofloxacin
Daptomycin
Dobutamine hydrochloride
Famotidine
Filgrastim
Gentamicin sulphate
Hydromorphone hydrochloride
Levofloxacin
Lorazepam
Meropenem
Micafungin
Morphine sulphate
Norepinephrine bitartrate
Potassium chloride
Vancomycin hydrochloride

Kwalunkwe prodott mhux elenkat fit-tabella ta' hawn fuq ma għandux jinghata flimkien ma' Noxafil fl-istess linja tal-vina (jew kannula).

Is-soluzzjoni tal-infużjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal fraq qabel ma tinghata. Is-soluzzjoni ta' Noxafil tvarja minn bla kulur għal isfar ċar. Il-varjazzjonijiet fil-kulur f'din il-medda ma jaffettwawx il-kwalità tal-prodott.

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

Noxafil ma għandux jiġi dilwit b':

soluzzjoni ta' Lactated Ringer
5 % glucose ma' soluzzjoni ta' Lactated Ringer
4.2 % sodium bicarbonate

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra ħlief dawk imsemmija hawn taħt:

- 5 % glucose fl-ilma
- 0.9 % sodium chloride
- 0.45 % sodium chloride
- 5 % glucose u 0.45 % sodium chloride
- 5 % glucose u 0.9 % sodium chloride
- 5 % glucose u 20 mEq KCl

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Noxafil 300 mg trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali posaconazole

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu jew tagħti din il-medicina lill-wild tiegħek peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- 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 jew lill-wild tiegħek 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 Noxafil u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew il-wild tiegħek jieħu Noxafil
3. Kif għandek tiehu Noxafil
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Noxafil
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Noxafil u għalxiex jintuża

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

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

Noxafil jista' jintuża fit-tfal minn età ta' sentejn biex jittratta t-tipi li ġejjin ta' infezzjonijiet fungali meta medicini antifungali oħra ma jkunux ħadmu jew kellek tieqaf toħodohom:

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

Din il-medicina tista' tintuża wkoll għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet fungali fit-tfal minn età ta' sentejn li jkunu f'riskju għoli ta' infezzjoni fungali, bħal:

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew il-wild tiegħek jiehu Noxafil

Tihux Noxafil

- jekk inti jew il-wild tiegħek allergiku għal posaconazole jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti jew il-wild tiegħek qieghed jiehu: terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, halofantrine, quinidine, kwalunkwe medicina li fiha "alkalojdi tal-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 Noxafil jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik jew għall-wild tiegħek. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Noxafil.

Ara "Medicini oħra u Noxafil" hawn isfel għal aktar informazzjoni inkluż informazzjoni dwar medicini oħra li jistgħu jinteraġixxu ma' Noxafil.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Noxafil jekk inti jew il-wild tiegħek:

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

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

Jekk tiżviluppa dijarea severa jew remettar (tkun ma tiflaħx) waqt li tiehu Noxafil, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih, peress li dan jista' jwaqqfu milli jaħdem kif suppost. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

Naxofil trab u solvent gastrorezistenti għal suspensjoni orali ma' ikel u xorb

Din il-medicina tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajru.

L-alkohol jista' jaffettwa l-assorbiment ta' din il-medicina.

Tfal

Noxafil ma għandux jingħata lil tfal iżgħar mill-età ta' sentejn.

Medicini oħra u Noxafil

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew il-wild tiegħek qieghed jiehu, ha dan l-aħħar jew jista' jiehu xi medicina oħra.

Tihux Noxafil jekk inti jew il-wild tiegħek qieghed jiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- terfenadine (użat għall-kura tal-allergiji)
- astemizole (użat għall-kura tal-allergiji)
- cisapride (użat għall-kura ta' problemi fl-istonku)

- pimozide (użat għall-kura tas-sintomi ta' Tourette u mard mentali)
- halofantrine (użat għall-kura tal-malarja)
- quinidine (użat għall-kura ta' ritmi tal-qalb abnormali).

Noxafil jista' jżid l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demmm 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. Noxafil jista' jżid l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demmm li jista' jwassal għal tnaqqis sever fil-fluss tad-demmm lejn is-swaba' ta' jdejek jew ta' saqajk u jista' jagħmlilhom il-ħsara.
- "statin" bħal simvastatin, atorvastatin jew lovastatin li jintużaw għall-kura ta' livelli għoljin tal-kolesterol.
- venetoclax meta jintuża fil-bidu tat-trattament ta' tip ta' kanċer, lewkimja limfoċitika kronika (CLL)

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

Medicini oħra

Ħares lejn il-lista ta' hawn fuq ta' medicini li m'għandhomx jittieħdu waqt li inti jew il-wild tiegħek ikun qed jieħu Noxafil. Minbarra l-medicini msemmija hawn fuq hemm medicini oħra li jgħorru riskju ta' problemi fir-ritmu, li jistgħu jkunu akbar meta jittieħdu flimkien ma' Noxafil. Jekk jogħġbok ara li tgħid lit-tabib tiegħek dwar il-medicini kollha li inti jew il-wild tiegħek qed jieħu (bir-ricetta jew mingħajr ricetta).

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

Il-medicini li għejjin jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Noxafil billi jnaqqsu l-ammont ta' Noxafil fid-demmm:

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

Noxafil jista' possibbilment iżid ir-riskju ta' effetti sekondarji ta' xi medicini oħra billi jżid l-ammont ta' dawn il-medicini fid-demmm. Dawn il-medicini jinkludu:

- vincristine, vinblastine "alkalojdi vinca" (jintużaw għall-kura tal-kanċer)
- venetoclax (jintuża għat-trattament tal-kanċer)
- ciclosporin (jintuża waqt jew wara operazzjoni ta' trapjant)
- tacrolimus u sirolimus (jintużaw waqt jew wara operazzjoni ta' trapjant)
- rifabutin (jintuża għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet)
- medicini li jintużaw għall-kura tal-HIV imsejja 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-demmm)
- digoxin (jintuża għall-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- glipizide jew "sulfonilureas" oħra (jintużaw għall-kura ta' livelli għoljin taz-zokkor fid-demmm)
- aċidu all-trans retinojku (ATRA), imsejja ukoll tretinoin (użat għall-kura ta' ċerti kanċers tad-demmm).

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

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li inti tqila qabel ma tieħu Noxafil.

Tiħux Noxafil 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 qed tieħu din il-medicina. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qiegħda tieħu Noxafil, ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

Treddax waqt li tkun qiegħda tieħu Noxafil. Dan minhabba li ammonti żgħar jistgħu jgħaddu għal għalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Noxafil fih methyl parahydroxybenzoate u propyl parahydroxybenzoate

Din il-medicina fiha methyl parahydroxybenzoate (E218) u propyl parahydroxybenzoate. Jista' jikkawża reazzjonijiet allergici (possibbilment b'dewmien).

Noxafil fih sorbitol

Din il-medicina fiha 47 mg sorbitol (E420) għal kull mL.

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk inti (jew ibnek / bintek) għandek intolleranza ereditarja għal xi zokkor jew jekk ġejt dijanjostikat b'intolleranza ereditarja għall-fructose (hereditary fructose intolerance - HFI), disturb ġenetiku rari li fih persuna ma tkunx tista' tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel inti (jew il-wild tiegħek) tirċievi din il-medicina.

Noxafil fih propylene glycol

Din il-medicina fiha 7 mg ta' propylene glycol (E1520) għal kull mL.

Noxafil fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Noxafil

Taqlibx bejn it-tehid ta' Noxafil trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali u Noxafil suspensjoni orali.

Dejjem għandek tagħti din il-medicina lill-wild tiegħek skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħu. Ħandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tal-wild tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Ara l-istruzzjonijiet għall-użu fil-fuljett dwar kif tipprepara u tagħti doża ta' Noxafil. Żomm il-fuljett u segwih kull darba li tipprepara l-medicina. Hu dan il-fuljett miegħek għall-appuntamenti tal-wild tiegħek.
- Kun ċert li t-tabib jew l-ispizjar jispjega kif tħallat u tagħti d-doża t-tajba lill-wild tiegħek.
- It-trab għal suspensjoni orali jeħtieġ li jithallat mas-solvent ipprovdut qabel l-użu. Għandek tagħtih lill-wild tiegħek fi żmien 30 minuta minn meta tħalltu.
- Għandu jintuża BISS is-solvent fil-kitt biex tipprepara Noxafil.
- Biex tiżgura l-għoti tad-doża l-korretta, għandhom jintużaw BISS is-siringi bit-tarf immarkat ipprovduti għall-preparazzjoni u l-għoti.
- Kun ċert li ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek. It-tabib se jgħidlek jekk u meta għandek tieqaf tagħti Noxafil lill-wild tiegħek.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rakkomandata għat-tfal ta' età ta' sentejn sa inqas minn 18-il sena, li jiżnu 10 sa 40 kg, tidher fit-tabella ta' hawn taħt.

Piż (kg)	Doża (volum)
10-<12 kg	90 mg (3 mL)
12-<17 kg	120 mg (4 mL)
17-<21 kg	150 mg (5 mL)
21-<26 kg	180 mg (6 mL)
26-<36 kg	210 mg (7 mL)
36-40 kg	240 mg (8 mL)

F'Jum 1, id-doża rakkomandata tingħata darbtejn.

Wara Jum 1, id-doża rakkomandata tingħata darba kuljum.

Għal tfal li jiżnu > 40 kg, huwa rakkomandat li tuża Noxafil pilloli jekk jistgħu jibilgħu pilloli sħaħ.

It-tul tal-kura jista' jiddependi fuq it-tip ta' infezzjoni jew it-tul ta' żmien li s-sistema immuni ma tkunx qiegħda taħdem kif suppost u jista' jinbidel b'mod individwali mit-tabib. Tibdilxi id-doża jew ir-reġim tat-trattament qabel ma tikkonsulta t-tabib li ppreskriva l-medicina.

Jekk inti jew il-wild tiegħek jiehu aktar Noxafil milli suppost

Jekk taħseb li inti jew il-wild tiegħek jista' jkun li ħa wisq minn Noxafil, kellem tabib jew mur l-isptar minnufih.

Jekk tinsa tiehu Noxafil

- Jekk tinsa tiehu doża, hudha jew għatiha lill-wild tiegħek hekk kif tiftakar.
- Madankollu, jekk ikun kważi sar il-ħin għad-doża li jmiss, aqbeż id-doża li nsejt u mur lura għall-iskeda regolari.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-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 – inti jew il-wild tiegħek jista' jkollu bżonn kura medika urgenti:

- nawsja jew rimettar (tkun imdardar jew tirremetti), dijarea
- sinjali ta' problemi fil-fwied - dawn is-sinjali jinkludu sfura fil-ġilda 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 għeja jew dgħufija mhux tas-soltu, żieda fl-enzimi tal-fwied li tidher fit-testijiet tad-demem
- reazzjoni allergika

Effetti sekondarji oħra

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

Komuni: dawn li ġejjin jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- bidla fil-livell tal-melħ fid-demem tiegħek li tidher fit-testijiet tad-demem - is-sinjali jinkludu sensazzjoni ta' konfużjoni jew dgħufija
- sensazzjonijiet mhux normali fil-ġilda, bħal tirziħ, ħakk, tnefnim, tkexkix, tingiz jew ħruq

- uġiġh 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, uġiġh fl-istonku jew stonku mqalleb, gass, ħalq xott, bidliet fit-togħma
- ħruq ta' stonku (sensazzjoni ta' ħruq fis-sider li tibqa' tiela' sal-gerżuma)
- livelli baxxi ta' “newtrofili” - tip ta' ċelloli bojod tad-demmm (newtropenija) –dan jista' jagħmlek aktar probabbli li jaqbdok infezzjonijiet u jidhru fit-testijiet tad-demmm
- deni
- sensazzjoni ta' dgħufija, sturdament, għeja jew ngħas
- raxx
- ħakk
- stitikezza
- skonfort rettali

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

- anemija - is-sinjali jinkludu wġiġh 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 wġiġh sever fl-istonku
- interruzzjoni fil-provvista tal-ossiġnu għall-milza (infart tal-milza) - dan jista' jikkawża wġiġh qawwi fl-istonku
- problemi severi fil-kliewi – is-sinjali jinkludu li tgħaddi aktar jew anqas awrina, li tkun ta' kulur differenti mis-soltu
- livelli għoljin ta' kreatinina fid-demmm – murija f' testijiet tad-demmm
- sogħla, sulluzzu
- fsada mill-immieher
- uġiġh sever qawwi fis-sider meta tiehu n-nifs (uġiġh 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 generali
- uġiġh, uġiġh fid-dahar jew fl-għonq, uġiġh fid-dirgħajn jew fir-riglejn
- zamma tal-ilma (edima)
- problemi mestrwali (fsada abnormali mill-vagina)
- ma tkunx tista' torqod (insomnja)
- ma tkunx tista' titkellem għal kollox jew b'mod parzjali
- nefħa tal-ħalq

- holm stramb, jew diffikultà biex torqod
- problemi bil-koordinazzjoni jew il-bilanċ
- infjammazzjoni tal-mukuża
- imnieher miżdud
- diffikultà biex tieġu nifs
- skumdità fis-sider
- thossok minfuħ
- nawwsja ħafifa sa severa, rimettar, bugħawwieg u dijarea, normalment ikkawżati minn virus, ugiħ fl-istonku
- titfewwaq
- thossok nervuż

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

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

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

- xi pazjenti rrapportaw ukoll li hassewhom konfużi wara li ħadu Noxafil.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji elenkanti fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Noxafil

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini jew is-solvent mal-ilma tad-dranagg. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Ara l-fuljett tal-istruzzjonijiet għall-użu għall-mod it-tajjeb kif tarmi l-medicina li jkun fadallek.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Noxafil

Is-sustanza attiva hi posaconazole. Kull qartas li jintuża darba ta' trab gastrorezistenti għal suspensjoni orali huwa trab offwajt għal isfar li fih 300 mg ta' posaconazole.

Is-sustanza mhux attiva l-oħra hija: hypromellose acetate succinate.

Is-solvent fih l-ingredjenti li ġejjin: ilma ppurifikat, glycerol (E 422), methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, citric acid anhydrous (E330), xanthan gum (E415), sodium citrate (E331), saccharin sodium (E954), microcrystalline cellulose u carmellose sodium, carrageenan calcium sulfate trisodium phosphate (E407), soluzzjoni ta' sorbitol (E420), potassium sorbate (E202), helu taċ-ċitru toghma ta' berry (li fih propylene glycol (E1520), ilma, toghma naturali u artifiċjali), emulsjoni Af li ma tagħmilx ragħwa (li fiha polyethylene glycol (E1521), octamethyl cyclotetrasiloxane, decamethylcyclopentasiloxane u poly(oxy-1,2-ethanediyl), .alpha.-(1-oxooctadecyl)-.omega.-hydroxy).

Kif jidher Noxafil u l-kontenut tal-pakkett

Noxafil trab u solvent gastrorezistenti għal suspensjoni orali jiġi fornut bħala pakkett li fih:

Pakkett 1: Il-kitt fih 8 qratas (PET/aluminju/LLDPE), li jintużaw darba rezistenti għat-tfal, żewġ siringi ta' 3 mL (hodor) bit-tarf immarkat, żewġ siringi ta' 10 mL (blu) bit-tarf immarkat, żewġ tazzi għat-tahlit, flixkun wieħed tas-solvent ta' 473 mL (HDPE) b'għeluq tal-polypropylene (PP) b'kisja tas-siġill ta' induzzjoni tal-fojl u adapter wieħed tal-flixkun għall-flixkun tas-solvent.

Pakkett 2: Kaxxa ta' sitt siringi ta' 3 mL (hodor) u sitt siringi ta' 10 mL (blu) bit-tarf immarkat. Kull qartas li jintuża darba fih 300 mg ta' posaconazole li jiġu sospizi f'9 mL ta' solvent biex jinkiseb total ta' 10 mL ta' suspensjoni b'koncentrazzjoni finali ta' madwar 30 mg għal kull mL.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 44 82 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+ 49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél. +33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel : +32 (0)2 776 62 11
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel.: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371-67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}><{xahar SSSS}>.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

Istruzzjonijiet għall-Użu

Noxafil 300 mg trab u solvent gastroreżistenti għal suspensjoni orali posaconazole

Istruzzjonijiet għall-Użu għall-indoktraturi tat-tfal li telqu jimxu u tfal



- Kun ċert li taqra u tifhem dawn l-istruzzjonijiet għall-użu.
- Hu dan il-fuljett mieghek għall-appuntamenti tal-wild tieghek.

Qabel tibda

- Qabel tibda, kun ċert li taqra u tifhem dawn l-istruzzjonijiet kollha. Jistgħu jkunu differenti minn daww għal mediċini li użajt fil-passat.
- Huwa importanti li tagħmel il-kejl kollu b'attenzjoni kbira.
- Qabel tagħti Noxafil, iċċekkja t-3 dati ta' skadenza kollha. Id-data ta' skadenza hija stampata fuq il-kaxxa (Figura 1), il-qratas ta' Noxafil (Figura 2), u s-solvent (Figura 3).
- Tiftaħx il-qratas ta' Noxafil sakemm tkun lest biex tħallat id-doża.



Figura 1

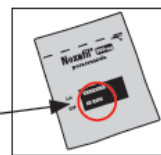


Figura 2



Figura 3

Nota: Jekk għandek xi mistoqsijiet, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.


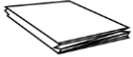
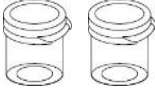



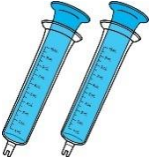
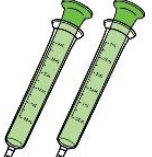
Qabel tibda

- L-ammont ta' Noxafil li tagħti jiddependi mill-piż tal-wild tiegħek. It-tabib tiegħek se jgħidlek id-doża t-tajba li għandek tagħti lill-wild tiegħek. Kun ċert li tattendi l-appuntamenti tat-tabib tiegħek sabiex tikseb informazzjoni għdida dwar id-dożagġ hekk kif il-wild tiegħek ikompli jikber.
- Dan il-fuljett jgħidlek kif:
 - Tagħmel Noxafil f'forma liwkida
 - Tkejjel id-doża t-tajba billi tuża siringa orali
 - Tagħti Noxafil lill-wild tiegħek
 - Tnaddaf wara li tlesti minn kollox

Nota: Poġġi lill-wild tiegħek f'post sikur. Se jkollok b'zonn iż-żewġ idejn biex tipprepara Noxafil. Ahsel idejk bis-sapun u bl-ilma qabel tipprepara Noxafil.

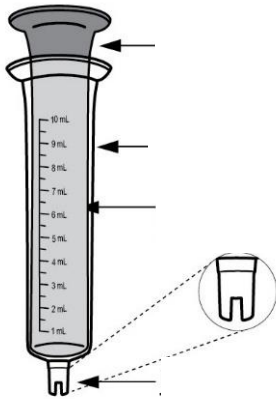
Nota qabel iżżid Noxafil: Kun ċert li inti u l-wild tiegħek lesti. Jekk ma tużax Noxafil fi żmien **30 minuta**, se jkollok b'zonn tarmih u terġa' tibda mill-bidu.

Kontenut tal-Kitt

- Kartuna ta' barra 
 - Istruzzjonijiet għall-użu (dan il-fuljett)
 - Fuljett ta' tagħrif 
 - 4 siringi (murija taħt)
 - 2 tazzi għat-tahlit 
 - 8 qratas ta' Noxafil trab 
 - Adapter tal-flixkun 
 - Flixkun ta' solvent għall-użu ma' Noxafil 
- 
2 siringi blu (10 mL)
- 
2 siringi hodur (3 mL)

Il-kitt għandu tazza żejda u sett ta' siringi żejda f'każ li tintilef jew issir hsara lil xi wahda minnhom. Tużax tazzi jew siringi bi hsara.

Sir Af is-Siringi Orali



- Qabel tipprepara doża, irrevedi l-partijiet tas-siringa u kif tużahom.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar il-kejl b'siringa, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

- Kun ċert li l-plaġer ikun magħfus kollu fil-bettija qabel tibda tkejjel id-doża.
- Fittex in-numru fuq l-iskala tal-kejl li jaqbel mal-ammont ta' solvent jew Noxafil li għandek bżonn.
- Kun ċert li ssegwi d-direzzjonijiet f' dan il-fuljett biex tneħhi l-bzieżaq tal-arja mis-siringa. **Il-bzieżaq tal-arja jistghu jaffettwaw l-ammont ta' medicina li jircievi l-wild tiegħek.**

Pass 1. Lesti s-solvent

Nota: Noxafil jeħtieġ li jiġi ppreparat billi tuża s-solvent.

Thallatx Noxafil ma' ħalib, meraq jew ilma.



Meta tuża s-solvent għall-ewwel darba:

- Iftaħ il-flixxun u neħhi s-sigill tas-sigurtà. Uża mqass jekk hemm bżonn.
- Pogġi l-adapter tal-flixxun fuq il-flixxun bit-toqba żgħira thares 'il fuq.
- **Aghfas l-adapter tal-flixxun kollu 'l isfel.**
- Ladarba jkun f'postu, l-adapter tal-flixxun jibqa' fil-flixxun.
- Erga' pogġi l-għatu fuq il-flixxun.

Pass 2. Iġbor il-provvisti kollha tiegħek u poġġihom fuq wiċċ nadif.

Nota: Poġġi lill-wild tiegħek f' post sikur. Se jkollok bżonn iż-żewġ idejn biex tipprepara Noxafil. Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma qabel tipprepara Noxafil.



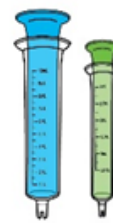
tazza għat-tahlit 1
(Billi tuża t-tab fuq it-tazza għat-tahlit, iġbed l-ghatu biex tifthu).



qartas 1 ta' Noxafil trab



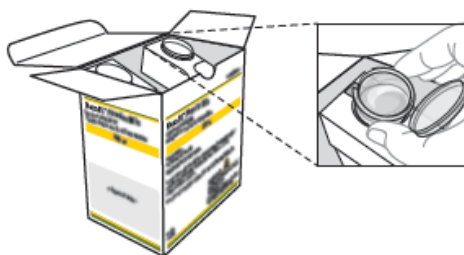
Solvent



siringa blu 1 u siringa hadra 1
(Ara li jkollok wahda minn kull wahda lesta, iżda jaf tuża biss 1, skont id-doża.)



Imqass
(mhux inkluż mal-kitt: uża mqass tad-dar jew imqass tal-kċina jaqta')



Il-kaxxa ta' Noxafil għandha howlder tat-tazza għat-tahlit ġewwa biex tghinek tmejjel it-tazza meta tkun qed tkejjel id-doża.

Pass 3. Żid Noxafil mat-tazza għat-tahlit

Nota qabel iżżid Noxafil:

Kun ċert li inti u l-wild tiegħek lesti. Jekk ma tużax Noxafil fi żmien **30 minuta**, se jkollok tarmih u terġa' tibda mill-bidu.

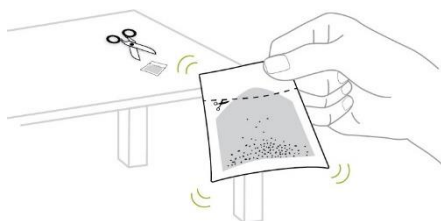


Figura 1

- Aqbad qartas 1 ta' Noxafil u hawwad it-trab sakemm jinżel fil-qiegħ tal-qartas. (Figura 1)

- Iftaħ il-qartas minn mal-linja bit-tikek u żid it-trab kollu mat-tazza għat-tahlit. Kun ċert li l-qartas ikun kompletament vojta. (Figura 2)

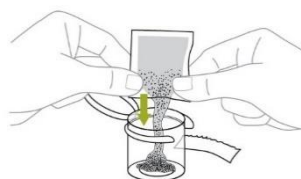


Figura 2

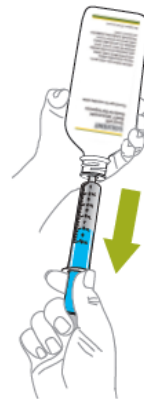
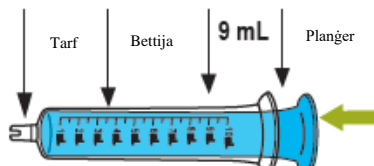
Pass 4. Hawwad il-flixxun tas-solvent



- Hawwad is-solvent sew qabel kull darba li tipprepara Noxafil.

Pass 5. Imla s-siringa blu b'9 mL ta' solvent

- Imbotta l-plaġer tas-siringa **blu** fil-bettija tas-siringa sakemm jagħtik.
- Nehhi t-tapp mill-flixxun tas-solvent.
- Aghfas it-tarf immarkat tas-siringa fl-adapter tal-flixxun.
- Bis-siringa mwahhla mal-flixxun, dawwar il-flixxun u s-siringa rashom 'l isfel. Bl-id l-oħra, iġbed il-plaġer lura biex tiġbed is-solvent lura fis-siringa.
- Ieqaf meta tasal mal-linja ta' 9 mL.
- Erga' dawwar il-flixxun kif suppost u nehhi s-siringa biex tiċċekkja l-kejl tiegħek.



Pass 6. Iċċekkja ghal bżieżaq tal-arja

- Żomm is-siringa bit-tarf immarkat iħares 'il fuq. Taptapha bis-suba' tiegħek biex tmexxi xi bżieżaq tal-arja.
- Bil-mod aghfas il-planġer biex iġġieghel l-arja toħroġ. (Figura 1)

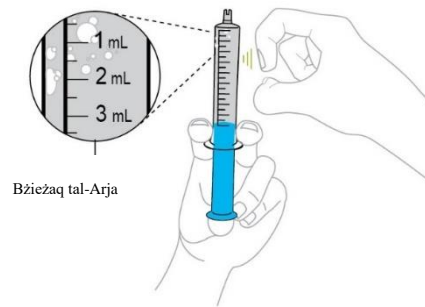
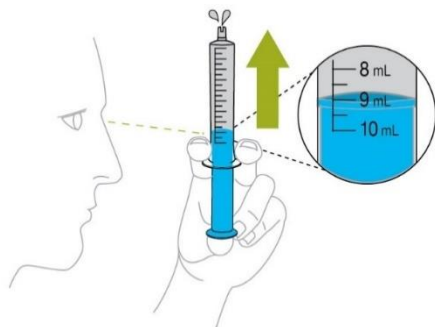


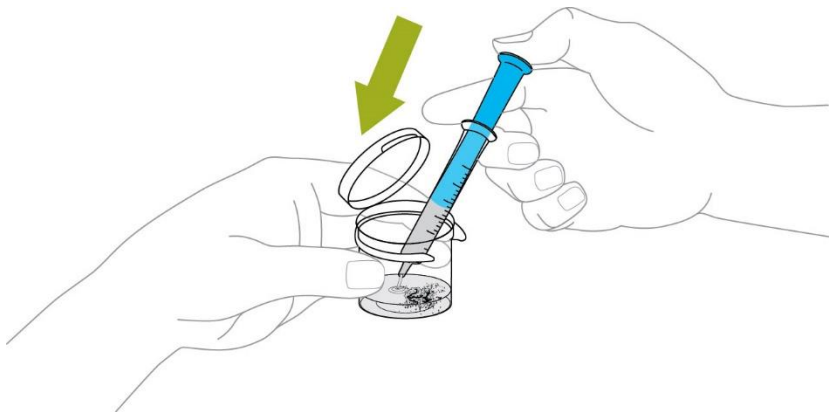
Figura 1



- Erga' ċċekkja l-kejl tas-solvent fis-siringa. Jekk ikun inqas minn 9 mL, poġġi t-tarf immarkat lura fis-solvent, u iġbed il-planġer lura sakemm tasal sal-marka ta' 9 mL (Figura 2)

Figura 2

Pass 7. Żid 9 mL tas-solvent ma' Noxafil



- Żid 9 mL tas-solvent mat-trab ta' Noxafil fit-tazza għat-tahlit billi tagħfas il-planġer kollu 'l isfel.

Pass 8. Hallat Noxafil

- Aghlaq l-ghatu tat-tazza ghat-tahlit.
- Hawwad it-tazza ghat-tahlit sew ghal 45 sekonda biex thallat Noxafil. (Figura 1)

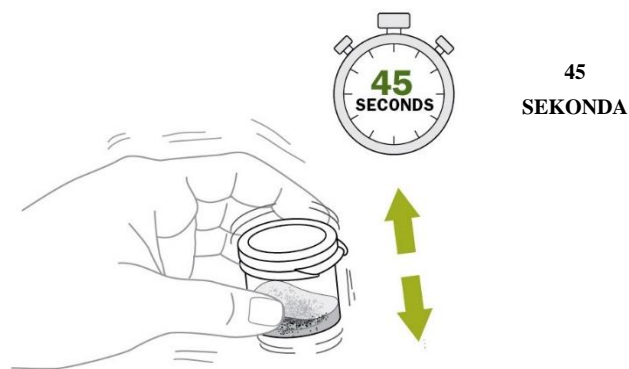


Figura 1

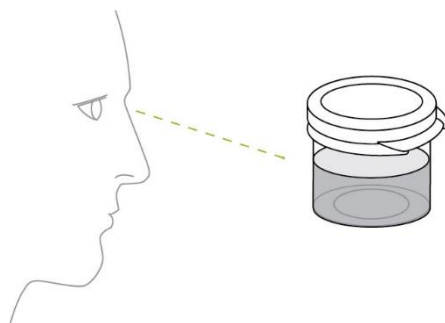


Figura 2

Iċċekkja biex tiżgura li t-trab imhallat sew.

Jekk ma jkunx imhallat, hawwad it-tazza ghat-tahlit ftit aktar. Noxafil għandu jidher imċajpar u minghajr biċċiet. (Figura 2)

Pass 9. Iċċekkja r-riċetta tiegħek

- Uża l-ammont tad-doża f'“mL” li kiteb it-tabib.

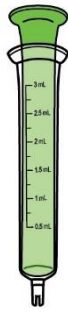
Nota: Id-doża tista' tinbidel kull darba li tmur għand it-tabib, iġifieri kun ċert li jkollok l-informazzjoni riċenti kollha. Kun ċert li tattendi għall-appuntamenti kollha tal-wild tiegħek sabiex il-wild tiegħek jirċievi d-doża t-tajba.

Pass 10. Aghżel is-sirnga li għandek bżonn

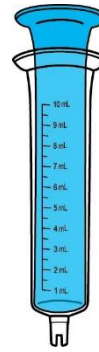
Nota: Uża biss is-sirngi pprovduti fil-kitt.

Aghżel is-sirnga t-tajba għad-doża tal-wild tiegħek:

Għal 1 mL
sa 3 mL
Hadra



Għal 3 mL
sa 10 mL
Blu



- Imbagħad sib il-marka ta' mL fuq is-siringa li taqbel mad-doża tal-wild tiegħek.

Pass 11. Kejjel Noxafil

- Aghfas il-plaġer fis-siringa tad-dożaġġ sakemm jagħtik. (Figura 1)
- Mejjel it-tazza b'idek jew uża l-howlder tat-tazza għat-taħlit fil-kaxxa ta' Noxafil. (Figura 2)
- Poġġi t-tarf immarkat tas-siringa tad-dożaġġ fil-parti l-aktar baxxa tat-tazza b'Noxafil u iġbed il-plaġer lura. (Figura 3)
- Ieqaf meta tasal sal-linja li turi d-doża preskritta.

Figura 1

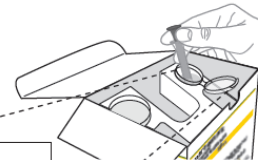


Figura 2



Figura 3

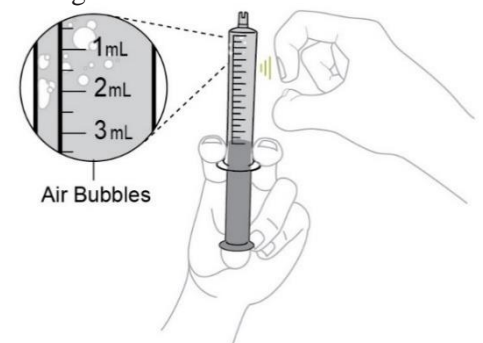
Nota: M'intix se tuża Noxafil kollu. Se jifdal xi ftit fit-tazza għat-taħlit.

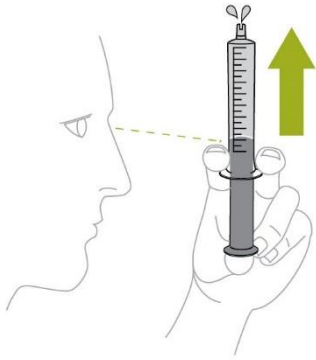
Pass 12. Iċċekkja għal bżieġaq tal-arja

- Żomm is-siringa bit-tarf immarkat iħares 'il fuq. Taptapha bis-suba' tiegħek biex tmexxi xi bżieġaq tal-arja.

Bil-mod aghfas il-plaġer biex iġġiegħel l-arja toħroġ. (Figura 1)

Figura 1





- Erġa' ċċekkja l-kejl ta' Noxafil fis-siringa. Jekk ikun inqas mid-doża preskritta, poġġi t-tarf immarkat lura fit-tazza għat-tahlit b'Noxafil u iġbed il-plaġer lura sakemm tasal sal-marka tad-doża t-tajba. (Figura 2)

Figura 2

Pass 13. Aghti Noxafil lill-wild tieghek

- Bil-mod poġġi s-siringa fil-ħalq tal-wild tieghek sabiex it-tarf immarkat imiss n-naħa ta' ġewwa tal-ħadd tiegħu.



- Bil-mod aghfas il-planger 'l isfel biex tagħti d-doża ta' Noxafil. Huwa importanti li l-wild tieghek jieħu d-doża kollha (ma jimpurtax jekk jifdal ftit fit-tarf immarkat tas-siringa).

Nota:

- Jekk il-wild tieghek jirremetti jew jobzoq id-doża kollha fi żmien 15-il minuta minn meta jieħu Noxafil, tista' tirrepeti d-doża darba. Aghmel segwitu mat-tabib jew l-ispizjar tieghek jekk dan iseħħ.
- Uża biss is-solvent mill-kitt. Thallatx Noxafil ma' ħalib, meraq jew ilma.

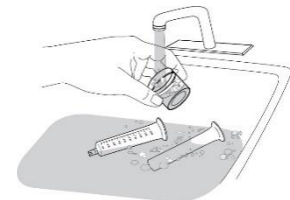
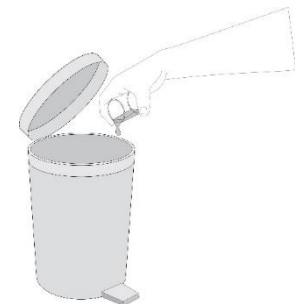
Pass 14. Naddaf it-tazza u s-siringi

Nota: Is-siringi u t-tazzi għat-taħlit għandhom jerggħu jintużaw. Tarmix is-siringi u t-tazzi għat-taħlit ipprovduti sakemm jintużaw il-qratas kollha ta' Noxafil. Jekk is-siringi ma jistgħux jinħaslu u jerggħu jintużaw, huma pprovduti siringi addizzjonali fil-pakkett 2.

- Ferra' Noxafil li jifdal mit-tazza għat-taħlit għal ġor-reċipjent tal-iskart tad-dar.

Tferrgħux fis-sink.

- Iġbed il-plangers minn kull siringa li użajt.
- Aħsel is-siringi, il-plangers u t-tazzi għat-taħlit b'idejk b'ilma shun u sapun tal-platti. **Taħsilhomx fid-dishwasher.**
- Lahlaħhom bl-ilma u hallihom jinxfu.
- Poġġi kollox f' post nadif u niexef.



Pass 15. Wara li jkunu ntuzaw il-qratas kollha ta' Noxafil

- Wara li tkun użajt l-aħħar qartas ta' Noxafil f'din il-kaxxa, se jifdal solvent fil-flixxun. Armi s-solvent li jifdal u l-komponenti kollha tal-kitt.