

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FUGAFYL 40 mg / ml oral süspansiyon

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 ml oral süspansiyonda;

Etkin madde:

Posakonazol.....40 mg

Yardımcı maddeler:

Glikoz (sıvı).....350 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1

3.FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon.

Beyaz- beyazımsı homojen görünümlü, içerisinde yabancı partikül içermeyen, kendine has kokusu olan süspansiyon

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FUGAFYL 13 yaş ve üstündeki hastalarda aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

- Amfoterisin B ya da itrakonazol ile tedaviye refrakter ya da bu tıbbi ürünleri tolere edemeyen invazif aspergilloz hastalığı olan hastalarda;
- İtrakonazol ve/veya flukonazol tedavisinde refrakter orofarengeal kandidiyazisli hastalarda: topikal tedaviye cevabın düşük olacağı düşünülen immün yetmezliği veya ağır hastalığı olan hastalarda ilk seçenek tedavi olarak.

FUGAFYL yetişkinlerde (18 yaş ve üstünde) aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

- Amfoterisin B ile tedaviye refrakter ya da amfoterisin B'yi tolere edemeyen fusariozis hastalığı olan hastalarda;
- İtrakonazol ile tedaviye refrakter ya da itrakonazol'ü tolere edemeyen kromblastomikoz ve miçetoma hastalığı olan hastalarda;
- Amfoterisin B ya da itrakonazol veya flukonazol ile tedaviye refrakter ya da bu tıbbi ürünleri tolere edemeyen koksidioidomikoz hastalığı olan hastalarda;

Tedaviye refrakter olmak, mevcut enfeksiyona yönelik etkin bir antifungal tedavi en az 7 gün uygulandıktan sonra enfeksiyonda ilerleme ya da iyileşme gösterememe olarak tanımlanmaktadır.

FUGAFYL aşağıda tanımlanan 13 yaş ve üzeri hastalardaki invazif *aspergilloz* ve kandidiyazis enfeksiyonlarının profilaksisinde de endikedir:

- İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve uzun süreli nötropeni oluşabileceği düşünölen Akut Miyeloid Lösemi (AML) veya Miyelodisplastik Sendrom (MDS) nedeniyle remisyon–indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda
- İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve Graft versus host hastalığına yönelik olarak yüksek doz immüsupresif tedavi alan hematopoitik kök hücre transplantı (HSCT) alıcısı olan hastalarda

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Posakonazol Tablet ve FUGAFYL Oral Süspansiyon arasında değişiklik yapılmaması:

Her iki formölasyonun dozlama sıklıkları, yiyecek ile uygulanması ve ulaşılan plazma ilaç konsantrasyonlarının farklı olması nedeniyle tablet ve oral süspansiyon birbiriyle değişimli olarak kullanılamaz. Bundan dolayı, her formölasyon için spesifik doz önerilerini takip ediniz.

Pozoloji:

Posakonazol 100 mg enterik tablet ve 300 mg infüzyon için konsantre çözelti formu da mevcuttur. Posakonazol tablet, plazma konsantrasyonlarını optimize etmek için tercih edilen formölasyondur ve genel olarak FUGAFYL oral süspansiyondan daha yüksek plazma ilaç maruziyetleri sağlamaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi, mantar enfeksiyonlarının tedavisinde veya FUGAFYL'ın profilaktik olarak endike olduğu invazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan hastaların destekleyici tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Tablo 1. Endikasyona Göre Önerilen Doz

Endikasyon	Doz ve Tedavi Süresi
Refrakter İnvazif Mantar Enfeksiyonları (IFI) / İnvazif Mantar Enfeksiyonu olan ve diğer antifungal ajanları tolere edemeyen	Günde dört defa 200 mg (5 ml). Yemeği veya destekleyici besini tolere edemeyen hastalarda, FUGAFYL günde iki defa 400 mg (10 ml) dozda uygulanmalıdır. Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine, immünosupresyonun düzelmesine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.
Koksidioidomikoz	Günde dört defa 200 mg (5 ml). Yemeği veya destekleyici besini tolere edemeyen hastalarda, FUGAFYL günde iki defa 400 mg (10 ml) dozda uygulanmalıdır. Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine, immünosupresyonun düzelmesine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.
Orofarengeal Kandidiyazis	İlk gün yükleme dozu olarak günde bir defa 200 mg (5ml), bunu takiben 13 gün süreyle günde bir defa 100 mg (2,5 ml) uygulanır. FUGAFYL yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra, ya da oral emilimi artırmak ve yeterli maruz kalmayı sağlamak için yemekleri tolere edemeyen hastalarda destekleyici besinlerle alınmalıdır.
Refrakter Orofarengeal Kandidiyazis	Günde iki defa 400 mg (10 ml). Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.
İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Profilaksisi	Günde 3 defa 200 mg (5ml) uygulanır. Tedavi süresi nötropeninin veya immünosupresyonun iyileşmesi esasına dayanır. Akut myeloid lösemi veya miyelodisplastik sendromlu hastalarda FUGAFYL ile profilaksi, beklenen nötropeni başlangıcından günler önce başlamalı ve nötrofil sayısı 500 hücre/mm ³ 'ün üzerine çıktıktan sonra, 7 gün daha devam etmelidir.

Uygulama şekli:

Ağız yolu ile kullanılmalıdır.

Önerilen doz Tablo 1’de gösterilmiştir. FUGAFYL yemeklerle veya 240 ml destekleyici besinlerle birlikte verilmelidir. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra 20 dakika içinde alınmalıdır.

Oral süspansiyon kullanılmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği**

Böbrek yetmezliğinin posakonazolün farmakokinetiği üzerinde etkisi olması beklenmemekte ve herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Maruz kalımdaki değişkenlik yüzünden, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar tedavi/profilaksi altında ortaya çıkan mantar enfeksiyonları yönünden yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin posakonazolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi (kronik karaciğer yetmezliğinin Child-Pugh C sınıflaması dahil) üzerine olan sınırlı veriler, karaciğer fonksiyonu normal olan bireylerle karşılaştırıldığında plazma maruziyetinde bir artış göstermektedir, fakat bu doz ayarlamasının gerekli olduğunu göstermez (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Daha yüksek plazma maruziyeti ihtimaline karşı dikkat edilmesi önerilir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve 13 yaş altındaki adolesanlarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Bu nedenle FUGAFYL’in 13 yaş altındaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Klinik etkililik çalışmalarında posakonazolün güvenlilik profili yaşlılarda ve gençlerde benzer bulunmuştur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, bölüm 6.1’de belirtilen herhangi bir yardımcı madde bileşenine karşı aşırı duyarlılık
- Ergot alkaloidleriyle birlikte eşzamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5)
- CYP3A4 substratları olan terfenadin, astemizol, sisaprid, pimoizid, halofantrin veya kinidin ile birlikte eşzamanlı uygulanması, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir; bu da QTc uzamasına ve nadir olarak da torsades de pointes gelişimine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
- HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan simvastatin, lovastatin ve atorvastatin ile birlikte eşzamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık:

Posakonazol ve diğer azol grubu antifungal ajanlar arasında çapraz duyarlılığa ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Diğer azollere karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalara FUGAFYL reçetelenirken dikkat edilmelidir.

Karaciğer toksisitesi:

Posakonazol ile tedavi sırasında gelişen karaciğer reaksiyonları (örn. ALT; AST, alkalik fosfataz, total bilirubin seviyelerinde hafif ile orta derece yükselme ve /veya klinik hepatit) bildirilmiştir. Yükselen karaciğer fonksiyon testi değerleri genellikle tedavinin kesilmesi ile normale dönmektedir; bazı vakalarda tedaviye ara verilmeden de bu test değerleri normale dönmüştür. Nadiren, fatal olabilen daha şiddetli hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir. Posakonazol kısıtlı klinik deneyim ve plazma seviyelerinin yükselme ihtimalinden dolayı ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi:

Karaciğer fonksiyon testleri, posakonazol tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında değerlendirilmelidir. FUGAFYL tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik ortaya çıkan hastalar, daha ağır karaciğer hasarlarının oluşumunu takip açısından rutin olarak izlenmelidir. Hasta yönetimi, karaciğer fonksiyonlarının (özellikle karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin) laboratuvar değerlendirmesini içermelidir. Eğer klinik belirti ve bulgular karaciğer hastalığı gelişimi ile tutarlılık gösteriyorsa, FUGAFYL tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

QTc uzaması:

Bazı azollerin QTc aralığının uzaması ile ilişkili oldukları bilinmektedir. FUGAFYL CYP3A4'nın substratı olan ve QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). FUGAFYL aşağıda listelenen pro-aritmik durumları olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır:

- Konjenital veya edinsel QTc uzaması
- Kardiyomiyopati, özellikle kalp yetmezliği varlığında
- Sinüs bradikardisi
- Mevcut olan semptomatik aritmi
- QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle (bölüm 4.3'te konu edilenlerden başka) birlikte kullanım

Elektrolit bozuklukları, özellikle de potasyum, magnezyum veya kalsiyum düzeylerindeki bozukluklar, izlenmeli ve FUGAFYL tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında gerekli olduğunda düzeltilmelidir.

İlaç etkileşimleri

FUGAFYL bir CYP3A4 inhibitörüdür ve CYP3A4 ile metabolize olan diğer tıbbi ürünlerle tedavi sırasında, yalnızca spesifik koşullarda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Midazolam ve CYP3A4'ün metabolize ettiği diğer benzodiazepinler

Sedasyon süresinin uzaması ve olası respiratuvar depresyon riski nedeniyle, posakonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen herhangi bir benzodiazepinle (örn. midazolam, triazolam, alprazolam) birlikte kullanılması, eğer sadece net olarak gerekliyse düşünülmelidir. CYP3A4 tarafından metabolize edilen benzodiazepinlerin dozunun ayarlanması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Vinkristin Toksisitesi

Posakonazol de dahil olmak üzere, azol antifungallerinin vinkristine eşzamanlı uygulanması, nörotoksisite ve nöbetler, periferik nöropati, uygunsuz antidiüretik hormon sekresyon sendromu ve paralitik ileus gibi diğer ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Posakonazol de dahil olmak üzere azol antifungaller alternatif antifungal tedavi seçeneklerine sahip olmayan, vinkristin de dahil olmak üzere bir vinka alkaloidi alan hastaların tedavisi için saklanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Rifamisin içeren antibakteriyel ilaçlar (rifampisin, rifabutin), bazı antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) efavirenz ve simetidin:

Bu ilaçlarla birlikte kombine kullanımda FUGAFYL konsantrasyonları anlamlı ölçüde azalabilir; bu nedenle, hastaya olan fayda riskten daha ağır basmadıkça bu ilaçların FUGAFYL ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Gastrointestinal fonksiyon bozukluğu

Ciddi gastrointestinal fonksiyon bozukluğu olan (örn., şiddetli diyare) hastalara ilişkin sınırlı farmakokinetik verileri mevcuttur. Şiddetli diyare veya kusma yaşayan hastalar yeni gelişen mantar enfeksiyonları yönünden yakından takip edilmelidir.

Bu tıbbi ürün, süspansiyonun her 5 ml'sinde yaklaşık 1,75 g glikoz içermektedir. Bu durum diyabet hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Nadir glukoz- galaktoz malabsorbsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin posakonazol üzerindeki etkileri:

Posakonazol UDP glukuronidasyon (faz 2 enzimleri) yoluyla metabolize olur ve p-glikoprotein (P-gp) dışı atım mekanizmasının substratıdır. Bu nedenle, inhibitör ajanlar (örn. verapamil, siklosporin, kinidin, klaritromisin, eritromisin vs.) veya indükleyici ajanlar (örn. rifampisin, rifabutin, bazı antikonvülzanlar vb.) sırasıyla posakonazolün plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilirler.

Rifabutin:

Rifabutin (günde tek doz 300 mg), posakonazolün C_{maks} (maksimum plazma konsantrasyonu) ve EAA (plazma konsantrasyonu - zaman eğrisinin altında kalan alan) değerlerini sırasıyla %57 ve %51'e düşürmüştür. Hastaya sağlayacağı fayda riskten daha ağır basmadıkça posakonazolün rifabutin ve benzer indükleyici ajanlar (örn. rifampisin) ile birlikte

kullanmaktan kaçınılmalıdır. Posakonazolün rifabutin'in plazma düzeyleri üzerine olan etkileri için aşağıdaki bilgilere de bakınız.

Efavirenz:

Efavirenz (günde bir kez 400 mg) posakonazolün C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %45 ve %50 oranında düşürmüştür. Hastaya sağlayacağı fayda riskten daha ağır basmadıkça, posakonazolü efavirenz ile birlikte kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Fosamprenavir:

Fosamprenavir ile posakonazolün birlikte kullanılması, posakonazol plazma konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir. Eşzamanlı uygulama gerekirse, tedavi sırasında gelişen fungal enfeksiyonların doz açısından yakından izlenmesi önerilmektedir. Fosamprenavirin tekrarlı doz uygulaması (günde iki kez 700 mg x 10 gün), posakonazolün C_{maks} ve EAA değerini (1.Gün; günde bir kez 200 mg, 2. Gün; günde iki kez 200 mg, ardından günde iki kez 400 mg x 8 Gün) sırasıyla %21 ve %23 oranında azaltmıştır. Fosamprenavir ritonavir ile birlikte uygulandığında, posakonazolün fosamprenavir seviyelerine etkisi bilinmemektedir.

Fenitoin:

Fenitoin (günde tek doz 200 mg) posakonazolün C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %41 ve %50 oranında düşürmüştür. Hastaya sağlayacağı fayda riskten daha ağır basmadıkça, posakonazolü fenitoin ve benzer indükleyici ilaçlar (örn. karbamazepin, fenobarbital, primidon) ile birlikte kullanmaktan kaçınılmalıdır.

H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri:

Simetidin (400 mg, günde iki defa) ile birlikte verildiğinde, muhtemelen gastrik asit üretiminde azalmaya bağlı olarak emilimin azalması nedeniyle posakonazolün (C_{maks} ve EAA) plazma konsantrasyonları %39 oranında azalmıştır. Hastaya sağlayacağı fayda riskten daha ağır basmadıkça FUGAFYL ve simetidin'in birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Benzer şekilde, 400 mg posakonazolün esomeprazol (günde 40 mg) ile birlikte uygulanması ortalama C_{maks} ve EAA'yı tek başına 400 mg posakonazol uygulamasına kıyasla sırasıyla %46 ve %32 oranında azaltmıştır. Mümkünse posakonazol ile proton pompa inhibitörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Gıdalar:

Posakonazolün emilimi gıdalar ile önemli ölçüde artar. (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2)

Posakonazol'ün Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkisi:

Posakonazol güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür. Posakonazol intravenöz yolla uygulanan CYP3A4 substratları ile eş zamanlı uygulanırken; örnekleri aşağıda takrolimusla, sirolimusla, atazanavirle ve midazolamla verildiği gibi, CYP3A4 substratına maruz kalınmasını büyük ölçüde artırabilir. Posakonazol, intravenöz yoldan CYP3A4 substratlarıyla eşzamanlı olarak dikkatle verilmelidir; CYP3A4 substratının dozunun azaltılması gerekebilir. Posakonazolün

oral yolla verilen CYP3A4 substratlarının plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisi bilinmemektedir, fakat intravenöz yolla verilen substratlara göre daha büyük bir etkinin oluşması beklenebilir. Eğer posakonazol oral yolla uygulanan bir CYP3A4 substratı ile birlikte eşzamanlı uygulanırsa, bu durum CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonlarında kabul edilemez istenmeyen etkilere neden olan bir artışa neden olabilir, bu nedenle CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonları veya istenmeyen etkiler yakından izlenmeli ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Sağlıklı gönüllülerdeki posakonazol maruziyetinin, aynı dozun verildiği hastalardakinden çok daha yüksek olduğunu gösteren, çeşitli etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Posakonazolün hastalardaki CYP3A4 substratları üzerine etkisi, sağlıklı gönüllülerde gözlenenden daha az olabilir ve hastalardaki söz konusu etkinin, posakonazole maruz kalan hastalar arasında değişken olması beklenebilir. Besinlerin posakonazole maruz kalınması üzerinde büyük etkisi olduğundan; eşzamanlı olarak verilen posakonazolün CYP3A4 substratlarının plazma düzeyleri üzerindeki etkisi; besinlerle birlikte kesinlikle standardize edilmiş bir şekilde kullanılmadığı sürece, aynı hastada bile farklı olabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Terfenadin, astemizol, sisaprid, pimoziid, halofantrin ve kinidin (CYP3A4 substratları): Posakonazolün, terfenadin, astemizol, sisaprid, pimoziid, halofantrin ve kinidin ile eşzamanlı olarak uygulanması kontrendikedir. Eşzamanlı uygulama, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir, bu da QTc uzamasına ve nadiren torsades de pointes gelişimine yol açabilir (bkz. Bölüm 4.3).

Ergot Alkaloidleri:

Posakonazol'ün ergot alkaloidlerinin (ergotamin ve dihidroergotamin) plazma konsantrasyonlarını artırabilir, bu da ergotizme yol açabilir. Ergot alkaloidlerinin posakonazol ile eşzamanlı olarak uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

CYP3A4 Yoluyla Metabolize Olan HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (örneğin simvastatin, lovastatin ve atorvastatin):

Posakonazol CYP3A4 yoluyla metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin plazma seviyelerini önemli ölçüde artırabilir. Posakonazolle tedavi sırasında, bu HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile yapılan tedavi, artan plazma seviyelerinin rabdomiyolize yol açabilmesi nedeniyle kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Vinka Alkaloidleri:

Vinka alkaloidlerinin çoğu (örn. vinkristin ve vinblastin) CYP3A4 substratlarıdır. Posakonazol de dahil olmak üzere, azol antifungallerinin vinkristine eşzamanlı uygulanması, ciddi advers etkilere neden olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Posakonazol, vinka alkaloidlerinin plazma konsantrasyonlarını artırarak nörotoksisite ve diğer ciddi advers reaksiyonlara neden olabilir. Bu sebeple, posakonazol de dahil olmak üzere azol antifungalleri, alternatif antifungal tedavi seçeneklerine sahip olmayan, vinkristin de dahil olmak üzere bir vinka alkaloidi alan hastaların tedavisi için saklanmalıdır.

Rifabutin:

Posakonazol rifabutinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %31 ve %72 oranında artırmıştır. Hasta için faydaları risklerinden daha ağır basmadıkça, posakonazol ve rifabutinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (rifabutinin posakonazolün plazma seviyeleri üzerindeki etkileri için yukarıya bakınız). Eğer bu tıbbi ürünler eşzamanlı olarak verilirse, tam kan sayımının ve artan rifabutin seviyelerine bağlı istenmeyen etkilerin (örneğin üveit) dikkatle takip edilmesi önerilmektedir.

Sirolimus:

Oral posakonazolün tekrarlanan dozlar şeklinde (16 gün boyunca günde 2 defa 400 mg dozunda) verilmesi; sirolimusun (2 mg, tek doz) sağlıklı deneklerdeki C_{maks} ve EAA değerlerini, sırasıyla ortalama 6,7 kat ve 8,9 kat (3,1 – 17,5 kat arasında) artırmıştır. Posakonazol ile beraber kullanılan sirolimusun hastalardaki etkisi bilinmemekte; ancak hastalardaki posakonazole maruz kalınmasının değişken olması nedeniyle, bu etkinin de değişken olması beklenmektedir. Posakonazolün sirolimus ile birlikte uygulanması önerilmemektedir ve mümkün olduğunca bundan kaçınılmalıdır. Eğer birlikte uygulamanın kaçınılmaz olduğu düşünülüyorsa, sirolimus dozunun, posakonazol tedavisine başlandığında büyük ölçüde azaltılması ve tam kanda bir sonraki doz öncesi sirolimus konsantrasyonlarının çok sık izlenmesi önerilir. Sirolimus konsantrasyonları, posakonazolle beraber vermeye başlanırken, verilirken ve posakonazol verilmesi durdurulduğunda ölçülmeli ve sirolimus dozları, bu ölçüm sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Sirolimusun doz-öncesi konsantrasyonlarıyla EAA değeri arasındaki ilişkinin, eşzamanlı olarak posakonazol verildiğinde değiştğine dikkat etmek gerekir. Sonuç olarak sirolimusun doz-öncesi konsantrasyonlarının alışıldık terapötik sınırların altına düşmesi, tedavinin yetersiz kalmasına neden olabilir. Bu nedenle sirolimus dozlarının; alışıldık terapötik sınırların altına düşmeyecek konsantrasyonları sağlanması hedef alınmalı ve klinik belirtilerle semptomlara, laboratuvar değerlerine ve doku biyopsisi sonuçlarına dikkat edilmelidir.

Siklosporin:

Sabit siklosporin dozu almakta olan kalp nakli hastalarında, günde tek doz 200 mg şeklinde verilen posakonazol siklosporin konsantrasyonlarını artırarak doz azaltılmasını gerektirebilir. Klinik etkililik çalışmalarında, nefrotoksisite ve ölümlü sonuçlanan bir lökoensefalopati vakası da dahil olmak üzere ciddi istenmeyen etkilere neden olan yüksek siklosporin düzeyleri bildirilmiştir. Halihazırda siklosporin almakta olan hastalarda posakonazol ile tedaviye başlarken, siklosporinin dozu (örneğin hastanın kullanmakta olduğu dozun 3/4'ü kadar) azaltılmalıdır. Daha sonra, siklosporinin kan seviyeleri posakonazol ile eşzamanlı tedavi sırasında ve posakonazol tedavisinin kesilmesini takiben dikkatle izlenmeli ve siklosporin dozu gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

Takrolimus:

Posakonazol takrolimusun C_{maks} ve EAA (tek doz 0,05 mg/kg vücut ağırlığı) değerlerini sırasıyla %121 ve %358 oranında artırmıştır. Klinik etkililik çalışmalarında, hastaneye yatışla ve/veya posakonazolün kesilmesi ile sonuçlanan klinik olarak önemli etkileşimler bildirilmiştir. Halihazırda takrolimus almakta olan hastalarda posakonazol ile tedaviye

başlarken, takrolimus dozu azaltılmalıdır (örneğin hastanın kullanmakta olduğu dozun yaklaşık üçte birine kadar). Daha sonra, takrolimusun kan seviyeleri, posakonazol ile eşzamanlı tedavi sırasında ve posakonazol tedavisinin kesilmesini takiben dikkatle izlenmeli ve takrolimus dozu gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

HIV Proteaz İnhibitörleri:

HIV proteaz inhibitörleri CYP3A4'ün substratları olduğu için, posakonazolün bu antiretroviral ajanların plazma seviyelerini artırması beklenmektedir. Sağlıklı deneklere 7 gün boyunca günde iki defa 400 mg posakonazolün, günde bir defa 300 mg atazanavirle eşzamanlı olarak verilmesini takiben atazanavirin C_{maks} ve EAA değerleri, sırasıyla ortalama 2,6 kat ve 3,7 kat (1,2-26 kat arasında) artmıştır. Sağlıklı gönüllülere posakonazol oral süspansiyonun (günde iki kez 400 mg) atazanavir ve ritonavir (günde bir kez 300 mg/100 mg) 7 gün boyunca birlikte uygulamasını takiben atazanavirin C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla ortalama 1,5 kat ve 2,5 kat artmıştır (aralık 0,9 ila 4,1 kat). Posakonazol ile birlikte uygulama sırasında CYP3A4'ün substratları olan antiretroviral ajanlara bağlı advers reaksiyonlar ve toksisite için sık izlem önerilmektedir.

Midazolam ve CYP3A4 ile metabolize edilen diğer benzodiazepinler:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada posakonazol oral süspansiyon (10 gün boyunca günde 1 defa 200 mg), intravenöz midazolamın (0,05 mg/kg) maruziyetini (EAA) %83 artırmıştır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan diğer bir çalışmada tekrarlanan posakonazol oral süspansiyon tedavisi (7 gün boyunca günde 2 defa 200 mg), tek bir doz şeklinde verilen 0,4 mg intravenöz midazolamın C_{maks} ve EAA değerlerini; sırasıyla ortalama 1,3 ve 4,6 kat (1,7-6,4 kat arasında) artırmıştır; 7 gün boyunca günde 2 defa 400 mg pozakonazol oral süspansiyon ise intravenöz midazolamın C_{maks} ve EAA değerlerinin sırasıyla ortalama 1,6 kat ve 6,2 (1,6-7,6 kat arasında) kat artmasına neden olmuştur. Her iki posakonazol dozu da 2 miligramlık tek bir doz şeklinde verilen oral midazolamın C_{maks} ve EAA değerlerini, sırasıyla 2,2 ve 4,5 kat yükseltmiştir. Ayrıca, 200 mg veya 400 mg posakonazol oral süspansiyon, beraber verildiği midazolamın ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrünü, ortalama 3-4 saatten 8-10 saate uzatmıştır. Uzatılmış sedasyon riski dolayısıyla, posakonazol ile eşzamanlı uygulama sırasında, CYP3A4 yoluyla metabolize olan tüm benzodiazepinler (örneğin midazolam, triazolam, alprazolam) için doz ayarlamaları düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A4 yoluyla metabolize olan kalsiyum kanal blokörleri (örneğin diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin):

Posakonazol ile birlikte eşzamanlı kullanımı sırasında kalsiyum kanal blokörlerine bağlı toksisite ve istenmeyen etkilerin sık aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri için doz ayarlaması gerekebilir.

Digoksin:

Diğer azollerin digoksinle birlikte uygulanmasının, digoksin seviyelerinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, posakonazol digoksinin plazma konsantrasyonunu artırabilir ve posakonazol ile tedavinin başlangıcında veya posakonazol tedavisi kesildiğinde digoksin seviyelerinin izlenmesi gereklidir.

Sülfonilüre:

Posakonazol ile glipizid eşzamanlı olarak verildiği zaman, bazı sağlıklı gönüllülerde glukoz konsantrasyonları düşmüştür. Diyabetik hastalarda glukoz konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Yalnızca yetişkinlerde etkileşim çalışmaları yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemlerini kullanmak durumundadır. Bu nedenle, tedavi süresince etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Posakonazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik döneminde tedavinin anne açısından yararı fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça posakonazol kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Posakonazol emziren sıçanlarda süte geçmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Posakonazolün insan sütüyle atılıp atılmadığı araştırılmamıştır. Posakonazol ile tedaviye başlamadan önce emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek sıçanlarda 180 mg/kg'a kadar dozlarda (sağlıklı gönüllülerde kararlı durum plazma konsantrasyonlarına dayanarak 400 mg BID rejiminin 1,7 katı) veya dişi sıçanlarda 45 mg/kg dozda (400 mg BID rejiminin 2,2 katı) posakonazol fertilite üzerinde herhangi bir etkiye yol açmamıştır. İnsanlarda posakonazolün etkisini değerlendiren herhangi bir klinik deneyim mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Posakonazol kullanımı sırasında, araç veya makine kullanma becerisini etkileyebilen belirli istenmeyen reaksiyonlar bildirildiğinden (örn., baş dönmesi, uyku hali vs.) dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Posakonazol oral süspansiyonunun güvenliliği, klinik deneylere dahil edilen > 2,400 hastada ve sağlıklı gönüllüde pazarlama sonrası deneyime dayanılarak değerlendirilmiştir. En sık bildirilen ciddi ilgili advers reaksiyonlar bulantı, kusma, ishal, pireksi ve bilirubin artışıdır.

Posakonazol tabletin güvenliliği, klinik deneylere dahil edilen > 336 hastada ve sağlıklı gönüllüde değerlendirilmiştir. Tabletlerin güvenlilik profili oral süspansiyonunkine benzer olmuştur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklindedir.

Tablo 2. Klinik çalışmalarda ve / veya pazarlama sonrası kullanımda bildirilen vücut sistemi ve sıklığa göre advers reaksiyonlar* (oral süspansiyon, enterik tabletler ve infüzyonluk konsantrasyon çözelti ile gözlenen advers reaksiyonlara dayanmaktadır)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın	Nötropeni
Yaygın olmayan	Trombositopeni, lökopeni, anemi, eozinofili, lenfadenopati, splenik infarkt
Seyrek	Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, koagülasyon bozukluğu, hemoraji
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın	Alerjik reaksiyon
Seyrek	Aşırı duyarlılık reaksiyonu
Endokrin hastalıkları	
Seyrek	Adrenal yetmezlik, kanda azalmış gonadotropin seviyesi
Bilinmiyor	Psödoaldosteronizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	Elektrolit dengesizliği, anoreksi, iştahta azalma, hipomagnezemi, hipokalemi
Yaygın olmayan	Hiperглиsemi, hipoglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın olmayan	Anormal rüyalar, konfüzyon hali, uyku bozuklukları
Seyrek	Psikotik bozukluk, depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Parestezi, baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı, disguzi

Yaygın olmayan	Konvülsiyon, nöropati, hipoestezi, tremor, afazi, uykusuzluk
Seyrek	Serebrovasküler olay, ensefalopati, periferel nöropati, senkop
Göz hastalıkları	
Yaygın olmayan	Bulanık görme, fotofobi, görüş keskinliğinde azalma
Seyrek	Diplopi, skotom
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Seyrek	İşitme bozukluğu
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın olmayan	Uzamış QT sendromu [§] , anormal EKG [§] , çarpıntı, bradikardi, supraventriküler ekstrasistol, taşikardi
Seyrek	Torsades de pointes, ani ölüm, ventriküler taşikardi, kardiyak-solunum arresti, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü
Vasküler hastalıklar	
Yaygın	Hipertansiyon
Yaygın olmayan	Hipotansiyon, vaskülit
Seyrek	Pulmoner emboli, derin ven trombozu
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın olmayan	Öksürük, epistaksis, hıçkırık, nazal konjesyon, plöritik ağrı, takipne
Seyrek	Pulmoner hipertansiyon, interstisyel pnömoni, pnömonit
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Bulantı
Yaygın	Kusma, karın ağrısı, diyare, dispepsi, ağız kuruluğu, mide gazı, anorektal rahatsızlık, konstipasyon
Yaygın olmayan	Pankreatit, abdominal şişme, enterit, epigastrik rahatsızlık, erüktasyon, gastroözofageal reflü, ağız ödemi
Seyrek	Gastrointestinal kanalda kanama, ileus
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın	Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri- (ALT, AST, bilirubin, alkalın fosfataz, GGT artışı)
Yaygın olmayan	Hepatosellüler hasar, hepatit, sarılık, hepatomegali, kolestaz, hepatik toksisite, hepatik fonksiyonda anormallik
Seyrek	Karaciğer yetmezliği, kolestatik hepatit,

	hepatosplenomegali, karaciğer hassasiyeti, asteriksiz
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	
Yaygın	Döküntü, kaşıntı
Yaygın olmayan	Ağızda ülserasyon, alopesi, dermatit, eritem, peteşi
Seyrek	Stevens-Johnson sendromu, veziküler döküntü
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın olmayan	Sırt ağrısı, boyun ağrısı, kas-iskelet ağrısı, ekstremitelerde ağrı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın olmayan	Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, kan kreatininde artış
Seyrek	Renal tübüler asidoz, interstisyel nefrit
Meme ve üreme sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	Menstruasyon bozuklukları
Seyrek	Meme ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın	Ateş, asteni, yorgunluk
Yaygın olmayan	Ödem, ağrı, titreme, kırıklık, göğüste rahatsızlık hissi, ilaç intoleransı, gergin hissetme, mukozal inflamasyon
Seyrek	Dilde ödem, yüzde ödem
Araştırmalar	
Yaygın olmayan	Değişen ilaç düzeyleri, kan fosforunda azalma, anormal göğüs röntgeni

§: Bölüm 4.4'e bakınız.

Hepatobiliyer hastalıklar

Posakonazol oral süspansiyon için pazarlama sonrası izleme sırasında ölümle sonuçlanabilen, ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında, günde 1600 mg'a ulaşan dozlarda posakonazol alan hastalarda, daha düşük dozlar alan hastalarda bildirilenlerden farklı bir istenmeyen reaksiyon bildirilmemiştir.

3 gün boyunca kazara günde iki defa 1200 mg alan bir hastada doz aşımı bildirilmiştir. Araştırmacı tarafından herhangi bir istenmeyen reaksiyon gözlenmemiştir.

Posakonazol hemodiyaliz ile uzaklaştırılmamaktadır. Posakonazol ile doz aşımı durumunda kullanılabilecek herhangi bir özel tedavi yoktur. Destekleyici bakım düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Sistemik olarak kullanılan triazol türevi antimikotikler

ATC Kodu: J02AC04

Etki Mekanizması:

Posakonazol ergosterol biyosentezinde temel basamağı katalize eden lanosterol 14-alfa-demetilaz (CYP51) enzimini inhibe eder.

Mikrobiyoloji:

Posakonazolün aşağıdaki mikroorganizmalara karşı *in vitro* ortamda etkili olduğu gösterilmiştir:

Aspergillus türleri (*Aspergillus fumigatus*, *A.flavus*, *A.terreus*, *A.nidulans*, *A.niger*, *A.ustus*), *Candida* türleri (*Candida albicans*, *C.glabrata*, *C.crusei*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.dublinskiensis*, *C.famata*, *C.inconspicua*, *C.lipolytica*, *C.norvegensis*, *C.pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* ve *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* ve *Rhizopus* türleri. Mikrobiyolojik veriler posakonazolün *Rhizomucor*, *Mucor* ve *Rhizopus*'a karşı etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak klinik veriler, posakonazolün bu nedensel mikroorganizmalara karşı etkililiğini değerlendirmek için halihazırda çok sınırlıdır.

Direnç:

Posakonazole karşı duyarlılığı azalan klinik izolatlar tanımlanmıştır. En önemli direnç mekanizması hedef enzim, CYP 51'deki değişikliklerin olmasıdır.

Aspergillus spp. için epidemiyolojik kesme (ECOFF) değerler:

Yabani tip popülasyonu, direnç kazanmış popülasyondan ayırt eden posakonazol için ECOFF değerleri EUCAST (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi) yöntemi ile tespit edilmiştir.

EUCAST ECOFF değerleri:

- *Aspergillus flavus*: 0,5 mg/L
- *Aspergillus fumigatus*: 0,25 mg/L
- *Aspergillus nidulans*: 0,5 mg/L

- *Aspergillus niger*: 0,5 mg/L
- *Aspergillus terreus*: 0,25 mg/L

Aspergillus spp. için klinik kırılma noktalarını belirlemek için yeterli veri bulunmamaktadır. ECOFF değerleri klinik kırılma noktalarıyla eşit değildir.

Eşik değerler

EUCAST'ın (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi) posakonazol için MİK (minimum inhibitör konsantrasyonu) eşik değerleri [duyarlı (S); dirençli (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

Diğer *Candida* türleri için klinik eşik değerler oluşturmaya yetecek miktarda veri halihazırda mevcut değildir.

Diğer antifungal ajanlarla kombinasyon:

Antifungal kombinasyon tedavilerinin kullanılmasının ne posakonazol'un ne de diğer tedavilerin etkinliğini azaltmayacağı düşünülmekle birlikte, halihazırda kombinasyon tedavisinin ek bir fayda sağladığına dair herhangi bir klinik kanıt yoktur.

Farmakokinetik / Farmakodinamik İlişkiler:

Tıbbi ürüne total maruz kalmanın minimum etkili konsantrasyonuna oranının (EAA/MİK) klinik sonuçla ilişkili olduğu gözlenmiştir. *Aspergillus* enfeksiyonu olan kişilerde kritik oran ~ 200 dür. Bu, *Aspergillus* ile enfekte olan hastalarda maksimum plazma seviyelerine ulaşılmasının sağlanması açısından özellikle önemlidir (önerilen doz rejimleri ve yiyeceklerin emilim üzerindeki etkileri için Bölüm 4.2 ve 5.2'ye bakınız).

Klinik Deneyim

Posakonazol Oral Süspansiyon Çalışmalarının Özeti

İnvazif Aspergilloz

Oral yolla bölünmüş dozlarda günde 800 mg olarak uygulanan posakonazol süspansiyonu, refrakter invazif Aspergilloz hastalığında amfoterisin B (lipozomal formülasyonlar da dahil) veya itrakonazol ya da bu ilaçları karşılaştırmalı olmayan kurtarma tedavisi çalışmasında (çalışma 0041) tolere edemeyen hastalarda değerlendirilmiştir. Klinik sonuçlar, bir önceki çalışmalardaki, retrospektif kayıtlardan elde edilen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu kontrol grubu hemen hemen aynı zaman dilimi içinde ve aynı merkezlerde mevcut olan tedaviyi alan ve posakonazol ile tedavi edilen 86 hastayı içermektedir. Aspergilloz vakalarının çoğunun hem posakonazolle tedavi edilen grupta (%88) hem de kontrol grubunda (%79) önceki tedaviye refrakter olduğu düşünülmüştür.

Tablo 3'de gösterildiği gibi, tedavi sonunda başarılı yanıt (tam veya kısmi iyileşme), dış grupta % 26 olmasına karşılık, posakonazolle tedavi edilen hastalarda %42 olarak

bulunmuştur. Ancak, bu prospektif, randomize kontrollü bir çalışma değildir ve bu nedenle kontrol grubu ile yapılan tüm karşılaştırmalara temkinli yaklaşılmalıdır.

Tablo 3. Dış kontrol grubuna kıyasla invazif *Aspergilloz* tedavisinin sonunda posakonazol oral süspansiyonun genel etkinliği

	POSAKONAZOL		Kontrol Grubu	
Genel Yanıt	45/107 (%42)		22/86 (%26)	
Türlere göre başarı				
<i>Aspergillus spp.*</i>	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)

*daha az görülen diğer türleri veya bilinmeyen türleri içerir.

Fusarium spp.:

Kanıtlanmış veya olası fusariyozu olan 24 hastadan 11'i bölünen dozlarda posakonazol oral süspansiyon 800 mg/gün ile medyan 124 gün süreyle ve 212 güne kadar başarıyla tedavi edilmiştir.

Amfoterisin B'ye veya itrakonazole intolerant olan veya bunlara dirençli enfeksiyonları olan on sekiz hastadan yedisi yanıt verenler olarak sınıflandırılmıştır.

Kromblastomikoz/Miçetoma:

11 hastadan 9'u bölünen dozlarda posakonazol oral süspansiyon 800 mg/gün ile medyan 268 gün süreyle ve 377 güne kadar başarıyla tedavi edilmiştir. Bu hastaların beşinde, *Fonsecaea pedrosoi* nedeniyle kromblastomikoz ve 4'ünde çoğunlukla *Madurella* türleri nedeniyle miçetoma gözlenmiştir.

Koksidioidomikoz:

16 hastadan 11'i bölünen dozlarda posakonazol oral süspansiyon 800 mg/gün ile medyan 296 gün süreyle ve 460 güne kadar başarıyla tedavi edilmiştir (tedavinin sonunda, başlangıçta mevcut olan belirti ve semptomlarda tam veya kısmi düzelme gözlenmiştir).

Azole-duyarlı Orofarengeal Kandidiyazis Tedavisi:

Azole duyarlı orofarengeal kandidiyazis (çalışmaya alınan hastaların çoğunda başlangıçta *C.Albicans* izole edilmiştir) olan HIV enfeksiyonlu hastalarda randomize, körleştirilmiş değerlendiricili, kontrollü bir çalışma tamamlanmıştır. Primer etkinlik değişkeni, 14 günlük tedavidensonra klinik başarı oranı (düzelme veya iyileşme olarak tanımlanmıştır) olmuştur. Hastalar posakonazol veya flukonazol oral süspansiyonu ile tedavi edilmiştir (hem posakonazol hem de flukonazol aşağıdaki gibi uygulanmıştır: 1 gün boyunca günde iki kez 100 mg, ardından 13 gün boyunca günde bir kez 100 mg).

Yukarıdaki çalışmadan elde edilen klinik yanıt oranları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Posakonazolün klinik başarı oranınının 14. günde ve tedavinin bitiminden 4 hafta sonra flukonazole eşit etkin olduğu gösterilmiştir.

Tablo 4. Orofarengeal Kandidiyazda klinik başarı oranları

Bitiş noktası	Posakonazol	Flukonazol
14. gün klinik çalışma oranları	% 91,7 (155/169)	% 92,5 (148/160)
Tedavinin bitiminden 4 hafta sonra klinik başarı oranları	%68,5 (98/143)	%61,8 (84/136)

Klinik başarı oranı, klinik yanıt (iyileşme veya düzelme) gösterdiği değerlendirilen vaka sayısı bölü analiz için uygun olan vakaların toplam sayısı olarak tanımlanmıştır.

İnvazif Fungal Enfeksiyonların (İFE) Profilaksisi (Çalışma 316 ve Çalışma 1899)

İnvazif fungal enfeksiyon geliştirme riski yüksek olan hastalarda iki randomize, kontrollü profilaksi çalışması yürütülmüştür.

Çalışma 316, graft-versus-host hastalığı (GVHD) olan allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında flukonazol kapsüle (günde bir defa 400 mg) kıyasla posakonazol oral süspansiyon (günde üç defa 200 mg) randomize, çift kör çalışmasıdır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, randomizasyondan 16 hafta sonra bağımsız, körleştirilmiş bir harici uzman paneli tarafından belirlenen kanıtlanmış/olası İFE insidansı olmuştur.

Bir ana ikincil sonlanım noktası, tedavi dönemi sırasında (çalışma tıbbi ürününün ilk dozundan son dozuna kadar geçen süre + 7 gün) kanıtlanmış/olası İFE insidansı olmuştur.

Dahil edilen hastaların çoğunluğunda (377/600, [%63]) çalışma başlangıcında Akut Derece 2 ya da 3 veya kronik yaygın (195/600, [%32,5]) GVHD vardı.

Ortalama tedavi süresi posakonazol için 80 gün ve flukonazol için 77 gün olmuştur.

Çalışma 1899, akut miyelojen lösemi veya miyelodisplastik sendromlar için sitotoksik kemoterapi alan nütropenik hastalarda flukonazol süspansiyona (günde bir defa 400 mg) ya da itrakonazol oral çözeltiye (günde iki defa 200 mg) kıyasla posakonazol oral süspansiyon (günde üç defa 200 mg) randomize, körleştirilmiş değerlendiricili çalışmasıdır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, tedavi dönemi sırasında bağımsız, körleştirilmiş bir harici uzman paneli tarafından belirlenen kanıtlanmış/olası İFE insidansı olmuştur.

Bir ana ikincil sonlanım noktası, randomizasyondan 100 gün sonra kanıtlanmış/olası İFE insidansı olmuştur. Yeni akut miyelojen lösemi tanısı, en yaygın altta yatan rahatsızlık olmuştur (435/602, [%72]).

Ortalama tedavi süresi posakonazol için 29 gün ve flukonazol/itrakonazol için 25 gün olmuştur.

Her iki profilaksi çalışmasında, *aspergilloz* en yaygın tedavi sırasında gelişen enfeksiyon olmuştur. Her iki çalışmadan alınan sonuçlar için, bkz. Tablo 5 ve Tablo 6.

Posakonazol profilaksisi alan hastalarda kontrol hastalarına kıyasla tedavi ile gelişen *Aspergillus* enfeksiyonu daha az görülmüştür.

Tablo 5. İnvazif Fungal Enfeksiyonların profilaksisinde klinik çalışmalardan alınan sonuçlar

Çalışma	Posakonazol oral süspansiyon	Kontrol ^a	P-değeri
Kanıtlanmış/Olası İnvazif Mantar Enfeksiyonlu Hastaların Oranı (%9)			
Tedavi Periyodu Sırasında^b			
1899 ^d	7/304(2)	25/298(8)	0,009
316 ^e	7/291(2)	22/288(8)	0,0038
Belirli zaman periyodunda^c			
1899 ^d	14/304(5)	33/298(11)	0,0031
316 ^d	16/301(5)	27/299(9)	0,074

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol.

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

b: 1899'da, bu, randomizasyondan çalışma tıbbi ürününün son dozuna kadar geçen süre artı 7 güne kadarki dönem olmuştur; 316'da, bu, çalışma tıbbi ürününün ilk dozundan son dozuna kadar geçen süre artı 7 güne kadarki dönem olmuştur.

c: 1899'da, bu, randomizasyon ile randomizasyondan 100 gün sonrası arasındaki dönem olmuştur; 316'da, bu, başlangıç günü ile başlangıçtan 111 gün sonrası arasındaki dönem olmuştur.

d: Tümü randomize edilmiş

e: Tümü tedavi edilmiş

Tablo 6. İnvazif Fungal Enfeksiyonların profilaksisinde klinik çalışmalardan alınan sonuçlar

Çalışma	Posakonazol oral süspansiyon	Kontrol ^a
Kanıtlanmış/Olası İnvazif Mantar Enfeksiyonlu Hastaların Oranı(%)		
Tedavi periyodu sırasında^b		
1899 ^d	2/304(1)	20/298(7)
316 ^e	3/291(1)	17/288(6)
Sabit süreli dönem^c		
1899 ^d	4/304(1)	26/298(9)
316 ^d	7/301(2)	21/299(7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol.

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

b: 1899'da, bu, randomizasyondan çalışma tıbbi ürününün son dozuna kadar geçen süre artı 7 güne kadarki dönem olmuştur; 316'da, bu, çalışma tıbbi ürününün ilk dozundan son dozuna kadar geçen süre artı 7 güne kadarki dönem olmuştur.

c: 1899'da, bu, randomizasyon ile randomizasyondan 100 gün sonrası arasındaki dönem olmuştur; 316'da, bu, başlangıç günü ile başlangıçtan 111 gün sonrası arasındaki dönem olmuştur.

d: Tümü randomize edilmiş

e: Tümü tedavi edilmiş

Çalışma 1899'da, her türlü nedenden dolayı mortalitede posakonazol lehine önemli bir azalma gözlenmiştir [FLU/ITZ'ye 67/298 (%22) karşı POS 49/304 (%16) $p= 0,048$]. Kaplan-Meier tahminlerine dayanılarak, randomizasyondan sonraki 100. güne kadar sağkalım olasılığı posakonazol alıcıları için anlamlı düzeyde daha yüksek olmuştur; bu sağkalım faydası, analiz tüm ölüm nedenlerini ($p= 0,0354$) ve İFE ile bağlantılı ölümleri ($p= 0,0209$) dikkate aldığı anda gösterilmiştir.

Çalışma 316'da, genel mortalite benzer olmuştur (POS, %25; FLU, %28); ancak, İFE ile bağlantılı ölümlerin oranı FLU grubuna (12/299) kıyasla POS grubunda (4/301; $P= 0,0413$) anlamlı ölçüde daha düşük olmuştur.

Pediyatrik Hastalarda Kullanım:

Bir çalışmada 8-17 yaş arasındaki 16 hasta günde 800 mg ile invazif mantar enfeksiyonlarına yönelik olarak tedavi edilmişlerdir (Çalışma 0041). Bu 16 pediyatrik hastadan elde edilen verilere dayalı olarak, güvenlilik profilinin 18 ve üstündeki hastalarınkine benzer olduğu söylenebilir.

Buna ek olarak, 13-17 yaş arasında on iki hasta invazif mantar enfeksiyonlarının (Çalışma 316 ve 1899) profilaksisine yönelik olarak günde 600 mg almışlardır. 18 yaşından küçük bu hastalardaki güvenlilik profili, yetişkinlerde gözlenen güvenlilik profiline benzerlik göstermektedir. Bu 10 pediyatrik hastadan elde edilen farmakokinetik verilere dayalı olarak, farmakokinetik profil, 18 yaş ve üstündeki hastaların profiline benzer görünmektedir. Günde 3 kere olacak şekilde 18 mg/kg/gün'e kadar dozda posakonazol oral süspansiyon ile tedavi edilen 11 aylık – 17 yaş arası 136 nötropenik pediyatrik hastanın katıldığı bir çalışmada (Çalışma 03579), önceden belirlenen hedefin yaklaşık % 50'si karşılanmıştır (Gün 7 ortalama plazma konsantrasyonu 500 ng/mL-2.500 ng/mL arasında) (bkz. Bölüm 5.2).

13 yaş altındaki pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik henüz belirlenmemiştir.

Elektrokardiyogram değerlendirmesi:

173 sağlıklı 18-85 yaş arasında sağlıklı erkek ve kadın gönüllüden posakonazol oral süspansiyonun (çok yağlı yemekler ile günde iki kez 400 mg) alınması öncesinde ve alınması sırasında 12 saatlik bir zaman dilimi üzerinde birden fazla, zaman uyumlu EKG elde edildi. QTc (Fridericia) aralığında başlangıca kıyasla klinik olarak anlamlı herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Posakonazol tok hastalarda ortalama t_{maks} 'ı 3 saat olacak şekilde emilir. 800 mg'a kadar yüksek yağ içeren diyetle beraber tekli ve çoklu dozlar uygulandıktan sonra posakonazolün farmakokinetiği doğrusaldır. Sağlıklı gönüllülere ve hastalara günlük 800 mg'ın üstünde dozlar uygulandığında, ilaca maruz kalmada artış gözlenmemiştir. Açlık durumunda ise, 200 mg'ın üzerindeki dozlara oranla EAA daha az artmıştır. Sağlıklı gönüllülerde açlık durumunda, günlük toplam dozun (800 mg) günde iki kez 400 mg şeklinde uygulanması ile günde dört kez 200 mg şeklinde uygulanması karşılaştırıldığında, günde dört kez uygulamanın posakonazole maruz kalmayı 2,6 kat artırdığı gözlenmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yiyeceklerin oral emilim üzerindeki etkileri

Posakonazolün emilimi, posakonazol 400 mg (günde bir kez) yüksek oranda yağ (~50 gram yağ) içeren bir öğünün tüketilmesi sırasında ve hemen sonrasında uygulandığında öğün öncesinde uygulamaya kıyasla anlamlı düzeyde artmış ve C_{maks} ve EAA sırasıyla %330 ve %360 oranında yükselmiştir. Açken uygulamaya kıyasla posakonazolün EAA değeri, posakonazol yüksek oranda yağ (~50 gram yağ) içeren bir öğün ile uygulandığında 4 kat daha yüksek ve yağ içermeyen bir öğün veya besin takviyesi (14 gram yağ alımı) sırasında uygulandığında yaklaşık 2,6 kat daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Dağılım:

Posakonazol yavaşça emilir ve elimine olur, sanal dağılım hacmi 1774 lt'dir. En fazla serum albuminine bağlı olmak kaydıyla, proteinlere yüksek oranda (> %98) bağlanır.

Biyotransformasyon:

Posakonazolün ana bir metaboliti yoktur ve dolaşımdaki konsantrasyonlarının CYP450 enzim inhibitörleri ile değiştirilme olasılığı yoktur. Dolaşımdaki metabolitlerinin büyük bölümü posakonazolün glukuronat konjugatları olup, sadece küçük bir kısmı oksidatif (CYP450 aracılı) metabolitlerdir. İdrar ve feçesle atılan metabolitler uygulanan radyoaktif madde işaretli dozun yaklaşık % 17'sini teşkil eder.

Eliminasyon:

Posakonazolün eliminasyonu yavaştır ve ortalama yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 35 saat (20 ile 66 saat arasında)'tir. C^{14} -posakonazolün verilmesinden sonra, en fazla feçesle (radyoaktif madde ile işaretli dozun %77'si) majör komponent ana bileşik ile (radyoaktif madde ile işaretli dozun %66'sı) atılır. Böbrek yoluyla atılım minör bir atılım yoludur; radyoaktif madde ile işaretli dozun %14'ü idrarla atılır (radyoaktif madde ile işaretli dozun %0,2'sinden azı ana bileşiktir). Kararlı duruma, çoklu doz uygulamasının 7 ile 10. günlerini takiben ulaşılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Posakonazolün farmakokinetiği, fazla miktarda yağ içeren yiyeceklerle birlikte alındığında 800 mg'a kadar tek ve çoklu doz uygulamasını takiben doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar (18 yaşından küçüklerde)

İnvazif mantar enfeksiyonlarının tedavisi için posakonazolün bölünmüş dozlarda her gün 800 mg verilmesini takiben, yaşları 8-17 olan 12 hastadaki ortalama çukur plazma konsantrasyonları (776 ng/ml), yaşları 18-64 arasında olan 194 hastanın ortalama çukur plazma konsantrasyonları (817 ng/ml) ile benzer bulunmuştur. Benzer şekilde, profilaksi çalışmalarında, yaşları 13-17 olan 10 adolesandaposakonazolün ortalama kararlı durum konsantrasyonları (Cav), yaşları 18 ve daha büyük olan yetişkinlerde ulaşılabilen konsantrasyonlarla (Cav) karşılaştırılabilir bulunmuştur. Günde 3 kere olacak şekilde 18 mg/kg/gün'e kadar dozda posakonazol oral süspansiyon ile tedavi edilen 11 aylık – 17 yaş arası 136 nötropenik pediyatrik hastanın katıldığı bir çalışmada (Çalışma 03579), önceden belirlenen hedefin yaklaşık % 50'si karşılanmıştır (Gün 7 ortalama plazma konsantrasyonu 500 ng/mL-2,500 ng/mL arasında). Genel olarak, maruziyet eğilimi yaşça büyük hastalarda (7'den 18 yaşa kadar) küçük hastalara (2'den 7 yaşa kadar) göre daha yüksek görülmüştür.

Cinsiyet

Posakonazol'ün farmakokinetik özellikleri erkekler ve kadınlarda karşılaştırılabilir düzeydedir.

Yaşlılarda (65 yaş ve üstü)

Yaşlılarda (65 yaş ve üstü 24 kişi), daha gençlere (18-45 yaş arası 24 kişi) kıyasla C_{maks} ve EAA değerlerinde (sırasıyla %26 ve %29'luk) artışlar gözlenmiştir. Ancak, klinik etkililik çalışmalarında, posakonazolün güvenilirlik profili yaşlılarda ve gençlerde benzer bulunmuştur.

İrk

Siyah ırkta, beyaz ırka kıyasla posakonazolün EAA ve C_{maks} değerlerinde hafif bir azalma (%16) bulunmaktadır. Ancak, siyah ve beyaz ırklarda posakonazol'ün güvenilirlik profili benzerdir.

Kilo

Oral tablet formülasyonu ile yapılan farmakokinetik modelleme, 120 kg'dan ağır hastaların posakonazol maruziyetinin daha düşük olduğuna işaret etmektedir. Bu yüzden, 120 kg'dan ağır hastalarda ani fungal enfeksiyonların yakından izlenmesi önerilmektedir. Vücut ağırlığı düşük olan hastaların (<60 kg) posakonazol plazma konsantrasyonlarının daha yüksek olma olasılığı yüksektir ve bu hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir.

Böbrek Yetmezliği

Tek doz uygulamayı takiben, hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinin (n=18, kreatinin klirensi (n=18, Clcr ≥ 20 ml/ dk /1,73m²) posakonazolün farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır; ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmemektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan kişilerde (n=6, Clcr < 20 ml/dk /1,73 m²), posakonazolün EAA'sı diğer böbrek grupları ile karşılaştırıldığında (<%40 varyasyon katsayısı) büyük farklılıklar göstermektedir [> %96 varyasyon katsayısı]. Ancak posakonazol böbrek yoluyla önemli miktarda elimine edilmediği için, ağır böbrek yetmezliğinin posakonazolün farmakokinetiği

üzerinde bir etkisi olması beklenmemekte; bu nedenle doz ayarlaması önerilmemektedir. Posakonazol hemodiyaliz ile uzaklaştırılmamaktadır. Maruz kalımdaki değişkenlik yüzünden, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar tedavi/profilaksi altında ortaya çıkan mantar enfeksiyonları yönünden yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer Yetmezliği

400 mg posakonazolün tekli bir oral dozu hafif (Child-Pugh sınıf A), orta (Child-Pugh sınıf B) veya ciddi (Child-Pugh sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulandığında ortalama EAA, karaciğer fonksiyonu normal kişilerden oluşan eşleştirilmiş kontrole kıyasla 1,3 -1,6 kat daha yüksek bulunmuştur. Serbest konsantrasyonlar ölçülmemiştir ve serbest posakonazole maruz kalım artışının toplam EAA'da gözlenen %60 artıştan daha fazla olabileceği dışlanamaz. Bu gruplarda eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 27 saatten ~43 saate uzamıştır. Hafiften ciddiye kadar derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmez ancak daha yüksek plazma düzeyleri potansiyeli nedeniyle dikkatli olunması önerilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Azol grubu diğer antifungal ajanlar ile gözlendiği gibi, posakonazol ile yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında steroid hormon sentezinin inhibisyonuna bağlı etkiler görülmüştür. Sıçan ve köpekler üzerinde yapılan ve insanlardaki terapötik dozlarda elde edilene eşit ya da daha yüksek maruz kalma değerlerindeki toksisite çalışmalarında adrenal bezin fonksiyonunu baskılayıcı etkiler gözlenmiştir.

İnsanlardaki terapötik dozlarda elde edilenden daha düşük oranda sistemik maruz kalma oluşacak şekilde, üç ay ya da daha uzun süre doz uygulanan köpeklerde nöronal fosfolipidoz gelişmiştir. Bu bulgu bir yıl süreyle doz uygulanan maymunlarda görülmemiştir. Köpeklerde ve maymunlarda 12 ay süreyle yapılan nörotoksisite çalışmalarında, terapötik olarak ulaşılandan daha fazla sistemik maruz kalma durumunda merkezi ve periferik sinir sistemi üzerinde herhangi bir fonksiyonel etki görülmemiştir.

Sıçanlarla yapılan iki yıllık çalışmada, alveollerin genişlemesi ve daralması ile sonuçlanan pulmoner fosfolipidoz görülmüştür. Bu bulgular insanlarda fonksiyonel değişimlere yönelik bir potansiyelin belirleyicisi değildir.

İnsanlarda terapötik dozlarda elde edilen maruz kalmalardan 4,6 kat daha fazla sistemik maruz kalmaya uğrayan maymunlarda yapılan bir tekrarlanan doz güvenlilik farmakoloji çalışmasında, elektrokardiyogramda QT ve QTc aralıklarını da içeren herhangi bir etki görülmemiştir. Terapötik olarak ulaşılandan 1,4 kat daha yüksek sistemik maruz kalmalara uğrayan sıçanlarda yapılan bir tekrarlanan doz güvenlilik farmakoloji çalışmasında, ekokardiyogramda kardiyak dekompanseasyona ilişkin bir bulgu ortaya çıkmamıştır.

Terapötik dozlarla ulaşılandan 1,4 kat ve 4,6 kat daha yüksek sistemik maruz kalmaya uğrayan sıçanlar ve maymunlarda, artmış sistolik ve arteriyel kan basınçları (29 mm Hg'ye kadar) saptanmıştır.

Sıçanlarda üreme, perinatal ve postnatal gelişim çalışmaları yapılmıştır. İnsanlarda ulaşılan terapötik dozlardan daha düşük maruz kalma değerlerinde, posakonazol iskelet değişikliklerine ve malformasyonlara, distosiye, gestasyon süresinin uzamasına, ortalama cenin boyutunun küçülmesine ve postnatal yaşam yeteneğinin azalmasına neden olmuştur. Tavşanlarda, posakonazol terapötik dozlarda elde edilenden daha yüksek maruz kalma durumunda embriyotoksik olmuştur. Azol grubu diğer antifungal ajanlarda gözlendiği gibi, üreme üzerindeki bu etkilerin, steroidogenez üzerindeki tedaviyle ilişkili etkiye bağlı olduğu düşünülmüştür.

Posakonazol *in-vivo* ve *in-vitro* çalışmalarda genotoksik değildir. Karsinogenesisite çalışmaları insanlar için herhangi bir özel tehlikeye işaret etmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Glikoz (sıvı)
Polisorbat 80
Ksantan zankı
Sodyum benzoat
Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat dihidrat
Gliserin
Titanyum dioksit
Simetikon emülsiyon %30 (Q7-2587)
Kiraz aroması
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Ürün açıldıktan sonra 25°C'de (dondurulmadan) saklanmalı ve 28 gün içerisinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

FUGAFYL 40 mg/ml oral süspansiyon adlı ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak 105 mL ürün içeren 28 pp bal renkli Tip III cam şişe, beyaz renkli çocuk korumalı 28 mm polipropilen kapak ambalaj materyali kullanılmıştır. Bir kutu içerisinde 1 adet cam şişe, 2,5 mL ve 5 mL çizgileri bulunan 5 mL'lik şeffaf kaşık ve kullanma talimatı birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2021/57

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.03.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ