

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOXAFIL 300 mg infüzyonluk konsantre çözelti
Steril

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon 300 mg posakonazol içerir.
Her ml 18 mg posakonazol içerir.
Bir flakondaki çözelti miktarı 16,7 mL'dir.

Yardımcı madde(ler): Her flakon 462 mg (20 mmol) sodyum içerir.
Her flakon 6.680 mg siklodekstrin (Betadex Sülfobütil Eter Sodyum (SBECD) olarak) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre çözelti (steril konsantre)
Berrak, renksiz ila sarı renkte sıvı.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti yetişkinlerde aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1):

- İnvazif asperjiloz

NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti yetişkinlerde ve 2 yaşından büyük pediyatrik hastalarda aşağıdaki mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1):

- Amfoterisin B ya da itrakonazol ile tedaviye refrakter ya da bu tıbbi ürünleri tolere edemeyen invazif asperjiloz hastalığı olan hastalarda;
- Amfoterisin B ile tedaviye refrakter ya da Amfoterisin B'yi tolere edemeyen fusariozis hastalığı olan hastalarda;
- İtrakonazol ile tedaviye refrakter ya da itrakonazolü tolere edemeyen kromblastomikoz ya da miçetoma hastalığı olan hastalarda;
- Amfoterisin B, itrakonazol ya da 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.

NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti yetişkin ve 2 yaşından büyük pediyatrik hastalardaki aşağıdaki invazif mantar enfeksiyonlarının profilaksisinde de endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1):

- İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve uzun süreli nötropeni oluşabileceği düşünülen 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 (GVHD) yönelik olarak yüksek doz immünesupresif tedavi alan hematopoetik kök hücre transplantı (HSCT) alıcısı olan hastalarda.

Orofaringeal kandidiyazda kullanımını için bkz. NOXAFIL Oral Süspansiyon'un Kısa Ürün Bilgisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

NOXAFIL oral kullanım için de mevcuttur (NOXAFIL 40 mg/mL oral süspansiyon ve NOXAFIL 100 mg enterik tablet). Hastanın durumu izin verir vermez oral uygulamaya geçilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Önerilen doz Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Endikasyona Göre Önerilen Doz

Endikasyon	Doz ve Tedavi Süresi (bkz Bölüm 5.2)
İnvazif asperjiloz tedavisi (sadece yetişkinler için)	İlk gün günde iki kez 300 mg NOXAFIL (300 mg infüzyonluk konsantr çözeltili veya üç adet 100 mg tablet) yükleme dozu, ardından günde bir kez 300 mg (300 mg infüzyonluk konsantr çözeltili veya üç adet 100 mg tablet). Her bir tablet dozu, gıda alımına bakılmaksızın alınabilir. Önerilen toplam tedavi süresi 6-12 haftadır. Klinik olarak endike olduğunda intravenöz ve oral uygulama arasında geçiş yapmak uygundur.
Refrakter İnvazif Mantar Enfeksiyonları (IFI) / İnvazif Mantar Enfeksiyonu olan ve I. basamak tedavisini tolere edemeyen hastalar	Yetişkinler: İlk gün yükleme dozu olarak günde iki defa 300 mg NOXAFIL, bunu takiben günde bir defa 300 mg doz. Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine, immünesupresyonun düzelmesine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir. 2 yaşından büyük 18 yaşından küçük pediyatrik hastalar: İlk gün günde iki kez 6 mg/kg (maksimum 300 mg'a kadar), ardından günde bir kez 6 mg/kg (maksimum 300 mg'a kadar) yükleme dozu. Tedavi süresi, altta yatan hastalığın ciddiyetine, immünesupresyondan kurtulmaya ve klinik cevaba dayanmalıdır.
İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Profilaksisi	Yetişkinler: İlk gün yükleme dozu olarak günde iki defa 300 mg NOXAFIL, bunu takiben günde bir defa 300 mg doz.

	<p>Tedavi süresi nötropenin veya immünosupresyonun iyileşmesi esasına dayanır. AML veya MDS'li hastalarda NOXAFIL'le profilaksi, beklenen nötropeni başlangıcından günler önce başlamalı ve nötrofil sayısı 500 hücre/mm³'ün üzerine çıktıktan sonra, 7 gün daha devam etmelidir.</p>
	<p>2 yaşından büyük 18 yaşından küçük pediyatrik hastalar: İlk gün günde iki kez 6 mg/kg (maksimum 300 mg'a kadar), ardından günde bir kez 6 mg/kg (maksimum 300 mg'a kadar) yükleme dozu. Tedavi süresi, nötropeni veya immünsüpresyondan kurtulmaya bağlıdır. Akut Miyeloid Lösemi veya Miyelodisplastik Sendromlu hastalarda NOXAFIL ile profilaksi, beklenen nötropeni başlangıcından birkaç gün önce başlamalı ve nötrofil sayısı mm³ başına 500 hücrenin üzerine çıktıktan sonra 7 gün devam etmelidir.</p>

NOXAFIL, santral venöz kateter ya da periferik olarak yerleştirilmiş santral kateter (PICC) içeren santral venöz yoldan yaklaşık 90 dk boyunca yavaşça intravenöz (IV) infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti, bolus uygulaması biçiminde verilmemelidir. Eğer santral venöz kateter mevcut değilse, periferik venöz kateter yoluyla tek bir infüzyon uygulanabilir. Periferik venöz kateterle uygulandığında, infüzyon yaklaşık 30 dakikada uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 6.6).

Uygulama şekli:

NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözeltinin uygulanmadan önce seyreltilmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 6.6). NOXAFIL, santral venöz kateter ya da periferik olarak yerleştirilmiş santral kateter (PICC) içeren santral venöz yoldan yaklaşık 90 dk boyunca yavaşça intravenöz (IV) infüzyon şeklinde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8). NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti, bolus uygulaması biçiminde verilmemelidir.

Eğer santral venöz kateter mevcut değilse, periferik venöz kateter yoluyla tek bir infüzyon uygulanabilir. Periferik venöz kateterle uygulandığında, infüzyon bölgesi reaksiyonlarının olasılığını azaltmak için, infüzyon yaklaşık 30 dakikada uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta veya ağır şiddetli böbrek yetmezlik hastalarında (kreatinin klirensi <50 mL/dak), intravenöz aracı olan Betadex Sülfobutil Eter Sodyum'un (SBECD) birikmesi beklenir. Bu hastalarda, yarar/risk değerlendirmesi NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti kullanımını desteklemediği sürece, oral NOXAFIL formülasyonları kullanılmalıdır. Bu hastalarda serum kreatinin düzeyleri yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Posakonazolün farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliği (kronik karaciğer hastalığında Child-Pugh C sınıfı dahil) üzerindeki etkisiyle ilgili sınırlı veri, plazma maruziyetinin hepatik işlevi normal olan deneklere göre arttığını göstermektedir ancak doz ayarlaması yapmak gerektiğini gösteren bir veri yoktur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Yüksek plazma maruziyeti potansiyeli olduğu için dikkat edilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Posakonazolün 2 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Klinik veri bulunmamaktadır.

Klinik öncesi güvenlilik sorunlarından dolayı, NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözeltinin 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı ve genç hastalar arasında güvenlilik açısından genel bir fark görülmemiştir; bu yüzden, yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, bölüm 6.1’de belirtilen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.
- Ergot alkaloidleriyle birlikte eş zamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5).
- CYP3A4 substratları olan terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozyd, halofantrin veya kinidin ile birlikte eş zamanlı uygulanması, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışına 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 eş zamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5)
- Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastalarında venetoklaksın başlangıç ve doz titrasyon fazı sırasında birlikte uygulama (bkz. Bölüm 4.4 ve 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 posakonazol reçetelenirken dikkat edilmelidir.

Karaciğer toksisitesi

Posakonazol ile tedavi sırasında karaciğer reaksiyonları (örn. ALT, AST, alkalın fosfataz, total bilirubin seviyelerinde 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 sınırlı klinik deneyim ve posakonazol plazma seviyelerinin yükselme ihtimalinden dolayı karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastaların izlenmesi

Maruz kalımdaki değişkenlik yüzünden, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar ani mantar enfeksiyonları yönünden yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

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

QTc uzaması

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

- Konjenital veya edinsel QTc uzaması
- Kardiyomiopati, özellikle kalp yetmezliği varlığında
- Sinus bradikardisi
- Mevcut olan semptomatik aritmi
- QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle (bölüm 4.3. de konu edilenlerden başka) birlikte kullanım

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

Hastalarda, posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti uygulandıktan sonraki ortalama maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}), oral süspansiyon uygulamasına göre 4 kat yüksektir. QTc intervali üzerindeki artan etki göz ardı edilmemelidir. Posakonazolün periferik olarak uygulandığı durumlarda, önerilen 30 dakikalık infüzyon süresi C_{maks} 'i daha da yükseltebileceği için, özellikle dikkat edilmesi önerilmektedir.

İlaç etkileşimleri

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

Midazolam ve 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 gerekiyorsa düşünülmelidir. CYP3A4 tarafından metabolize edilen benzodiazepinlerin dozunun ayarlanması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Vinkristin Toksisitesi

Posakonazol de dahil olmak üzere, azol antifungallerinin vinkristine eş zamanlı 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 antifungalleri; alternatif antifungal tedavi seçeneklerine sahip olmayan, vinkristin de dahil olmak üzere bir vinka alkaloidi alan hastaların tedavisi için saklanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Venetoklaks toksisitesi

Posakonazol dahil olmak üzere güçlü CYP3A inhibitörlerinin CYP3A4 substratı venetoklaks ile birlikte uygulanması, tümör lizis sendromu (TLS) ve nötropeni riski dahil venetoklaks toksisitelerini artırabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Ayrıntılı bilgi için venetoklaks KÜB'e bakınız.

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

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

Plazma maruziyeti

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti uygulandıktan sonraki plazma konsantrasyonları, genel olarak posakonazol oral süspansiyon ile elde edilen konsantrasyonlara göre daha yüksektir. Posakonazol uygulamasından sonraki posakonazol plazma konsantrasyonları bazı hastalarda zamanla yükselebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Tromboembolik olaylar

Tromboembolik olaylar, posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti için potansiyel bir risk olarak tanımlanmış ama klinik çalışmalarda gözlemlenmemiştir. Klinik çalışmalarda tromboflebit görülmüştür. Tromboembolik olaylarla ilişkili herhangi bir belirti veya semptomaya karşı dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.3).

Yardımcı maddeler:

Sodyum

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 462 mg (20 mmol) sodyum ihtiva eder, ve bu Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen günlük maksimum sodyum alımının %23'üne eşdeğerdir.

Bu ürünün maksimum günlük dozu, Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen günlük maksimum sodyum alımının %46'sına eşittir.

NOXAFIL 300 mg infüzyonluk konsantre çözelti, sodyum içeriği bakımından yüksek kabul edilir. Bu, düşük tuz diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Siklodekstrin

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 6.680 mg siklodekstrin içerir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki veriler, posakonazol oral süspansiyon ya da ilk tablet formülasyonu verilerden elde edilmiştir. Posakonazolün absorpsiyonunu (gastrik pH ya da motilite yoluyla) etkileyenler dışında posakonazol oral süspansiyon ile olan tüm ilaç etkileşimlerinin posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti için de geçerli olduğu düşünülmektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin posakonazol üzerindeki etkileri:

Posakonazol UDP glukuronidasyon (faz 2 emzimleri) yoluyla metabolize olur ve p-glikoprotein (P-gp) dışa 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 posakonazolü 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. Eş zamanlı uygulama gerekirse, tedavi sırasında gelişen fungal enfeksiyonların doz açısından yakından izlenmesi önerilmektedir. Fosamprenavirin tekrarlı doz uygulaması (700 mg günde iki kez x 10 gün), posakonazol oral süspansiyonun C_{maks} ve EAA değerini (1. günde 200 mg günde bir kez, 2. günde 200 mg günde iki kez, ardından 400 mg günde iki kez x 8 Gün) sırasıyla %21 ve %23 oranında azaltmıştır. Ritonavir ile birlikte fosamprenavir verildiği zaman, 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, posakonazol fenitoin ve benzer indükleyici ilaçlar (örn. karbamazepin, fenobarbital, primidon) ile birlikte kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Posakonazolün diğer tıbbi ürünlere etkisi:

Posakonazol güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür. Posakonazol, 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 eş zamanlı olarak dikkatle verilmelidir; CYP3A4 substratının dozunun azaltılması gerekebilir. Eğer posakonazol oral yolla uygulanan bir CYP3A4 substratı ile birlikte eş zamanlı uygulanırsa, bu durum CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonlarında kabul edilemez istenmeyen etkilere neden olan bir artışa neden olabilir, bu nedenle CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonları ve/veya istenmeyen etkiler yakından izlenmeli ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.

Terfenadin, astemizol, sisaprid, pimoziid, halofantrin ve kinidin (CYP3A4 substratları)

Posakonazolün, terfenadin, astemizol, sisaprid, pimoziid, halofantrin ve kinidin ile eş zamanlı olarak uygulanması kontrendikedir. Eş zamanlı 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 ergot alkaloidlerinin (ergotamin ve dihidroergotamin) plazma konsantrasyonlarını artırabilir, bu da ergotizme yol açabilir. Ergot alkaloidlerinin posakonazol ile eş zamanlı olarak uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

CYP3A4 yoluyla metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (örneğin simvastatin, lovastatin ve atorvastatin)

Posakonazol CYP3A4 yoluyla metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin plazma seviyelerini önemli ölçüde artırabilir. Posakonazol ile 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 eş zamanlı uygulanması, ciddi advers etkilere neden olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Posakonazol, vinka alkaloidlerinin plazma konsantrasyonlarını arttırarak 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 saklayınız.

Rifabutin

Oral uygulama sonrası, 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 da bakınız). Eğer bu tıbbi ürünler eş zamanlı olarak verilirse, tam kan sayımının ve artan rifabutin seviyelerine bağlı istenmeyen etkilerin (örneğin üveit) dikkatle takip edilmesi önerilmektedir.

Sirolimus

Oral posakonazol oral süspansiyonun 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 mümkün değilse, sirolimus dozunun, posakonazol tedavisine başlandığında büyük ölçüde azaltılması ve tam kan örneğindeki doz-öncesi sirolimus konsantrasyonlarının çok sık izlenmesi önerilir. Sirolimus konsantrasyonları, posakonazolla beraber verilmeye başlanırken, verilirken ve posakonazol verilmesi durdurulduğunda ölçülmeli ve sirolimus dozları, bu ölçüm sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Sirolimusun doz-öncesi konsantrasyonlarıyla EAA değeri arasındaki ilişkinin, eş zamanlı olarak posakonazol verildiğinde değiştiğine 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 sağlaması 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 oral süspansiyon, siklosporin konsantrasyonlarını artırarak doz azaltılmasını gerektirebilir. Klinik etkililik çalışmalarında, nefrotoksisite ve ölümle 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 eş zamanlı 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 eş zamanlı 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 posakonazol oral süspansiyonun, günde bir defa 300 mg atazanavirle eş zamanlı 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 (7 gün süreyle günde iki kez 400 mg) tekrarlı dozlar şeklinde, atazanavir ve ritonavir ile birlikte güçlendirilmiş rejim şeklinde uygulanması (7 gün boyunca günde bir kez 300 mg atazanavir + ritonavir 100 mg) atazanavirin C_{maks} ve EAA değerlerini daha düşük oranda, sırasıyla ortalama 1,5 kat ve 2,5 kat (0,9-4,1 kat arasında) artırmıştır. Posakonazolün atazanavir veya atazanavir ile ritonavir tedavisine ilave edilmesi, plazma bilirubin seviyelerinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar posakonazol ve CYP3A4'ün substratları olan antiretroviral ajanların eş zamanlı olarak uygulanması sırasında oluşabilecek herhangi bir toksisite ve istenmeyen olaylar yönünden sık aralıklarla dikkatle izlenmelidir.

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 maruziyetini (EAA) %83 arttırmıştır. 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 posakonazol oral süspansiyon ise intravenöz midazolamın C_{maks} ve EAA değerlerinin sırasıyla ortalama 1,6 kat ve 6,2 kat (1,6-7,6 kat arasında) 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.

Posakonazol ile eş zamanlı uygulama sırasında, CYP3A4 yoluyla metabolize olan tüm benzodiazepinler (örneğin midazolam, triazolam, alprazolam) için, uzamış sedasyon riskinden dolayı, doz ayarlamaları düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Posakonazol ile birlikte eş zamanlı 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.

Sulfonilüre

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

All-trans retinoik asit (ATRA) veya tretinoin

ATRA, hepatic CYP450 enzimleri özellikle CYP3A4 tarafından metabolize edildiğinden, güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan posakonazol ile eş zamanlı uygulaması tretinoine maruziyetin artmasına neden olarak toksisitenin artmasına (özellikle hiperkalsemi) yol açabilir. Posakonazol ile tedavi sırasında ve tedaviyi takip eden günlerde serum kalsiyum seviyeleri izlenmeli ve gerekirse tretinoinin uygun doz ayarlamaları düşünülmelidir.

Venetoklaks

Tek başına uygulanan 400 mg venetoklaks ile karşılaştırıldığında, güçlü bir CYP3A inhibitörü olan 300 mg posakonazolün 12 hastada 7 gün boyunca 50 mg ve 100 mg venetoklaks ile birlikte uygulanması, sırasıyla venetoklaks C_{maks} 'ı 1,6 kat ve 1,9 kat ve EAA'yı 1,9 kat ve 2,4 kat arttırmıştır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Venetoklaks KÜB'e bakınız.

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)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemlerini kullanmak durumundadır. NOXAFIL oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince etkili ve güvenilir başka bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Posakonazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. NOXAFIL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik döneminde tedavinin anne açısından yararı fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça posakonazol kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Posakonazol emziren sığınlarda süte geçmektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda posakonazolün süte geçip geçmediği araştırılmamıştır. Posakonazol ile tedaviye başlamadan önce laktasyon durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek sığınlarda 180 mg/kg'a kadar dozlarda (insanda 300 mg intravenöz dozda elde edilen maruziyetin 2,8 katı) veya dişi sığınlarda 45 mg/kg dozda (insanda 300 mg intravenöz dozda elde edilen maruziyetin 3,4 katı) posakonazol fertilite üzerinde herhangi bir etkiye yol

açmamıştır. İnsanlarda fertilité üzerine 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 bazı istenmeyen reaksiyonlar bildirildiğinden (örn., baş dönmesi, uyku hali vs.) dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Güvenlilik verileri temelde oral süspansiyonla yapılan çalışmalardan gelmektedir.

Posakonazol oral süspansiyonun güvenliliği, klinik çalışmalara katılan > 2.400 hasta ve sağlıklı gönüllüde ve pazarlama sonrası deneyimlerden değerlendirilmiştir. En sık bildirilen ciddi yan etkiler bulantı, kusma, ishal, ateş ve bilirubin artışıdır.

Posakonazol infüzyonluk konsantré çözelti

Posakonazol infüzyonluk konsantré çözeltinin güvenliliği 72 sağlıklı gönüllünün ve 268 hastanın katıldığı bir antifungal profilaksi klinik çalışmasında değerlendirilmiştir.

Posakonazol infüzyonluk konsantré çözeltinin ve posakonazol tabletin güvenliliği, 161 hastanın infüzyonluk konsantré çözelti ve 127 hastanın tablet formülasyonu aldığı 288 hastanın katıldığı aspergillozla ilgili bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Posakonazol infüzyonluk konsantré çözelti, sadece AML ve MDS hastalarında ve HSCT geçiren ve GVHD riski olan hastalarda incelenmiştir. İnfüzyonluk konsantré çözeltiye maksimum maruziyet süresi, oral süspansiyondan daha kısadır. İnfüzyonluk çözeltinin plazma maruziyeti oral süspansiyona göre daha yüksektir.

Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen ilk çalışmalarda, periferik venöz kateter yoluyla 30 dakikada uygulanan tek doz posakonazol uygulaması, %12 oranında infüzyon bölgesi reaksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (%4 tromboflebit insidansı). Periferik venöz kateter yoluyla çoklu doz posakonazol uygulaması, tromboflebit ile ilişkilendirilmiştir (%60 insidans). Bu yüzden, sonraki çalışmalarda posakonazol santral venöz kateterle uygulanmıştır. Eğer santral venöz kateter mevcut değilse, hastalara 30 dakika boyunca periferik venöz kateter yoluyla tek bir infüzyon uygulanabilir. Periferik infüzyonun 30 dakikadan uzun sürmesi, infüzyon bölgesi reaksiyonları ve tromboflebit insidansının yükselmesine neden olmaktadır.

Posakonazol infüzyonluk konsantré çözeltinin güvenliliği 268 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmalarda incelenmiştir. Hastalar antifungal profilaksisi olarak uygulanan posakonazol infüzyonluk konsantré çözelti üzerinde yapılan komparatif olmayan bir farmakokinetik ve güvenlilik çalışmasında kaydedilmiştir (Çalışma 5520). On bir hastaya 200 mg tek posakonazol infüzyonluk konsantré çözelti, 21 hastaya medyan 14 gün boyunca günde 200 mg ve 237 hastaya medyan 9 gün boyunca günde 300 mg verilmiştir. 28 günden fazla uygulama için güvenlilik verisi bulunmamaktadır. Yaşlılarla ilgili güvenlilik verisi sınırlıdır.

Günde bir kere 300 mg posakonazol intravenöz dozu fazında başlayanlar içinde en sık bildirilen advers reaksiyon (>%25) ishaldir (%32).

Günde bir kere 300 mg posakonazol infüzyonluk konsantr çözeltilinin bırakılmasına en sık neden olan advers reaksiyon (>%1) Akut Miyeloid Lösemi (AML)'dir (%1).

Posakonazol tabletin ve infüzyonluk konsantr çözeltilinin güvenliliği, invazif aspergilloz tedavisine ilişkin kontrollü bir çalışmada da araştırılmıştır. İnvaziv aspergilloz tedavisinin maksimum süresi, kurtarma tedavisi için oral süspansiyon ile çalışılana benzerdi ve profilaksi için tablet veya infüzyonluk konsantr çözeltili ile olandan daha uzundu.

Posakonazol infüzyonluk konsantr çözeltili ve diğer posakonazol oral toz formülasyonunun güvenliliği

Posakonazol infüzyonluk konsantr çözeltili ve diğer posakonazol oral toz formülasyonunun güvenliliği, profilaksi kullanımı için 2 ila 18 yaş arasındaki 115 pediyatrik hastada değerlendirilmiştir. Bilinen veya beklenen nötropenisi olan bağışıklığı baskılanmış pediyatrik hastalar, 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg veya 6 mg/kg posakonazole maruz bırakılmıştır.

Bildirilen advers reaksiyonlar, genellikle malignite tedavisi gören bir pediyatrik onkoloji popülasyonunda beklenenlerle veya posakonazolün yetişkinlerde güvenlilik profiliyle tutarlıydı.

Tedavi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar (>%2) alanin aminotransferaz artışı (%2,6), aspartat aminotransferaz artışı (%3,5) ve döküntüdür (%2,6).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

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

Tablo 2: Klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası kullanımda bildirilen vücut sistemine ve sıklığına göre advers reaksiyonlar* (oral süspansiyon, enterik tabletler ve infüzyonluk konsantr çözeltilisi ile gözlenen advers reaksiyonlara dayanmaktadır)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	Nötropeni Trombositopeni, lökopeni, anemi, eozinofili, lenfadenopati, dalak infarktı Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, koagülopati, hemoraji
Bağışıklık sistemi hastalıkları Yaygın olmayan: Seyrek:	Alerjik reaksiyon Aşırı duyarlık reaksiyonu
Endokrin hastalıklar Seyrek:	Adrenal yetmezlik, kan gonadotropinlerin azalması Psödoaldosteronizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan:	Elektrolit dengesizliği, anoreksi, iştahta azalma, hipokalemi, hipomagnezemi Hiperglisemi, hipoglisemi

<p>Psikiyatrik hastalıklar Yaygın olmayan:</p> <p>Seyrek:</p>	<p>Anormal rüyalar, konfüzyon hali, uyku bozukluğu</p> <p>Psikotik bozukluk, depresyon</p>
<p>Sinir sistemi hastalıkları Yaygın:</p> <p>Yaygın olmayan:</p> <p>Seyrek:</p>	<p>Parestezi, baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı, disguzi</p> <p>Konvülsiyon, nöropati, hipoestezi, tremor, afazi, insomnia</p> <p>Serebrovasküler olay, ensefalopati, senkop, periferik nöropati</p>
<p>Göz hastalıkları Yaygın olmayan:</p> <p>Seyrek:</p>	<p>Bulanık görme, fotofobi, görüş keskinliğinde azalma</p> <p>Diplopi, skotom</p>
<p>Kulak ve iç kulak hastalıkları Seyrek:</p>	<p>İşitme bozukluğu</p>
<p>Kardiyak hastalıklar Yaygın olmayan:</p> <p>Seyrek:</p>	<p>Uzamış QT sendromu[§], anormal EKG[§], çarpıntı, bradikardi, supraventriküler ekstrasistoller, taşikardi</p> <p>Torsades de pointes, ani ölüm, ventriküler taşikardi, kardiyak-solunum arresti, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü</p>
<p>Vasküler hastalıklar Yaygın:</p> <p>Yaygın olmayan:</p> <p>Seyrek:</p>	<p>Hipertansiyon</p> <p>Hipotansiyon, tromboflebit, vaskülit</p> <p>Pulmoner emboli, derin ven trombozu</p>
<p>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar Yaygın olmayan:</p> <p>Seyrek:</p>	<p>Öksürük, epistaksi, hıçkırık, burun tıkanıklığı, plöretik ağrı, takipne</p> <p>Pulmoner hipertansiyon, interstisyel pnömoni, pnömonit</p>
<p>Gastrointestinal hastalıklar Çok yaygın:</p> <p>Yaygın:</p> <p>Yaygın olmayan:</p>	<p>Bulantı</p> <p>Kusma, karın ağrısı, diyare, dispepsi, ağız kuruluğu, gaz, konstipasyon, anorektal rahatsızlık</p> <p>Pankreatit, abdominal distansiyon, enterit, epigastrik rahatsızlık, erüktasyon, gastroözofageal reflü hastalığı, ağızda ödem</p>

Seyrek:	Gastrointestinal kanama, ileus
Hepatobilier hastalıklar Yaygın:	Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, bilirübin, alkalın fosfataz, GGT artışı)
Yaygın olmayan:	Hepatosellüler hasar, hepatit, sarılık, hepatomegali, kolestazis, karaciğer toksisitesi, anormal karaciğer fonksiyonu
Seyrek:	Karaciğer yetmezliği, kolestatik hepatit, hepatosplenomegali, karaciğer hassasiyeti, asteriksiz (flapping tremor)
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları Yaygın:	Döküntü, kaşıntı
Yaygın olmayan:	Ağızda ülserasyon, alopesi, dermatit, eritema, peteşi
Seyrek:	Steven Johnson sendromu, vesiküler döküntü
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları Yaygın olmayan:	Sırt ağrısı, boyun ağrısı, kas-iskelet ağrısı, uzuvlarda ağrı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları Yaygın olmayan:	Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, kan kreatininde artış
Seyrek:	Renal tübüler asidoz, interstisyel nefrit
Üreme sistemi ve meme hastalıkları Yaygın olmayan:	Menstruasyon bozuklukları
Seyrek:	Meme ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Yaygın:	Ateş, asteni, yorgunluk
Yaygın olmayan:	Ödem, ağrı, üşüme, kırıklık, göğüste rahatsızlık, ilaç intoleransı, gerginlik, infüzyon bölgesinde ağrı, infüzyon bölgesinde flebit, infüzyon bölgesinde tromboz, mukozal enflamasyon
Seyrek:	Dilde ödem, yüzde ödem,
Araştırmalar Yaygın olmayan:	Değişen ilaç düzeyleri, kan fosforunda azalma, anormal göğüs röntgeni

* Oral süspansiyon, enterik tablet, infüzyonluk konsantre çözelti ve oral süspansiyon için enterik toz ve çözücü ile gözlemlenen advers reaksiyonlara göre.

§ Bölüm 4.4'e bakınız.

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

Hepatobilyer bozukluklar

Pazarlama sonrası izleme sırasında fatal olabilen, 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 bildirilmesi 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

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözeltinin doz aşımıyla ilgili deneyimi bulunmamaktadır.

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

3 gün boyunca günde iki defa 1200 mg dozlarda posakonazol oral süspansiyon alan bir hastada kazara 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 antimikotikler, triazol türevleri
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.krusei*, *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 etkinliğini değerlendirmek için halihazırda çok sınırlıdır.

Aşağıdaki *in vitro* veriler mevcuttur, ancak bunların klinik önemi bilinmemektedir. 2010-2018'den elde edilen > 3.000 klinik küf izolatlarının bir gözetim çalışmasında, *Aspergillus* olmayan mantarların %90'ı aşağıdaki *in vitro* minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) sergilemiştir: *Mucorales* spp (n=81) 2 mg/L; *Scedosporium apiospermum*/*S. boydii* (n=65) 2 mg/L; 0,5 mg/L'lik *Exophiala dermatitidis* (n=15) ve 1 mg/L'lik *Purpureocillium lilacinum* (n=21).

Direnç:

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

Aspergillus spp. için epidemiyolojik eşik (ECOFF) değerleri:

Posakonazol için doğal suş popülasyonu ile edinilmiş dirençli izolatları birbirinden ayıran ECOFF değerleri, EUCAST metodolojisiyle belirlenmiştir.

EUCAST ECOFF değerleri:

- *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

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 ≤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

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

Diğer antifungal ajanlarla kombinasyon:

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

Klinik Deneyim:

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözeltinin köprüleme çalışması özeti:

Çalışma 5520, posakonazol infüzyonluk konsantre çözeltinin farmakokinetik özellikleri, güvenliliği ve tolerabilitesinin incelendiği, komparatif olmayan, çok merkezli bir çalışmadır.

Çalışma 5520'ye, en az bir doz posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti almış olan 268 hasta dahil, 279 hasta kaydedilmiştir. Kohort 0, santral kateterle uygulanan tekli doz posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti tolerabilitesini incelemek üzere tasarlanmıştır. Kohort 1 ve 2'nin

denek popülasyonlarında, yakın zamanda kemoterapi görmüş olan ve belirgin nötropeni geliştiren ya da geliştirmesi beklenen AML ya da MDS hastaları bulunmaktadır. Bu tür hastalar daha önce posakonazol oral süspansiyon için yapılan pivotal kontrollü çalışmada incelenmiştir. Kohort 1 ve 2'de 2 farklı doz grupları incelenmiştir: 1. Gün günde iki kere 200 mg/kg, sonrasında günde bir kere 200 mg (Kohort 1) ve 1. Gün günde iki kere 300 mg ve sonrasında günde bir kere 300 mg (Kohort 2).

Kohort 3'teki denek popülasyonunda: 1) yakın zamanda kemoterapi görmüş olan ve belirgin nötropeni geliştiren ya da geliştirmesi beklenen AML ya da MDS hastaları, ya da 2) HSCT geçiren ve GVHD'nin profilaksisi ya da tedavisi için immünosupresif tedavi gören hastalar bulunmaktadır. Bu tür hastalar daha önce posakonazol oral süspansiyon için yapılan pivotal kontrollü çalışmada incelenmiştir. Kohort 1 ve 2'den elde edilen farmakokinetik ve güvenlik sonuçlarına göre, Kohort 3'teki tüm hastalara 1. Günde iki kere 300 mg, sonrasında günde bir kere 300 mg verilmiştir.

Toplam denek popülasyonunun ortalama yaşı 51'dir (aralık = 18-82); %95'i beyazdır; majör etnisite Hispanik ya da Latin değildir (%92) ve %55'i erkektir. Çalışmanın girişinde primer hastalıklar olarak, AML ya da MDS'li 155 denek (%65), HSCT'li 82 denek (%35) tedavi edilmiştir.

Kohort 1 ve 2'deki deneklerin tümünden 1. Günde ve 14. Günde kararlı durumda, Kohort 3'teki denek alt grubundan 10. Günde seri farmakokinetik örnekler alınmıştır. Bu seri farmakokinetik analizde, günde bir kere 300 mg alan deneklerin %94'ünün kararlı durumda 500-2500 ng/mL aralığında C_{ort} değerine ulaştığı görülmüştür [C_{ort} , kararlı durumda ortalama posakonazol konsantrasyonudur, EAA/doz aralığı (24 saat) olarak hesaplanmıştır]. Bu maruziyet, posakonazol oral süspansiyonla ilgili farmakokinetik/farmakodinamik değerlendirmelere dayanarak seçilmiştir. Günde bir kere 300 mg verilen denekler kararlı durumda ortalama 1500 ng/mL C_{ort} değerine ulaşmıştır.

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve tablet invazif asperjiloz çalışmasının özeti
Posakonazolün invazif asperjilozlu hastaların tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği, EORTC/MSG kriterlerine göre kanıtlanmış, muhtemel veya olası invazif mantar enfeksiyonu olan 575 hastada çift kör kontrollü bir çalışmada (çalışma-69) değerlendirilmiştir.

300 mg QD dozunda verilen (1. günde BID) posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti veya tablet ile hastalar (n=288) tedavi edilmiştir. Karşılaştırma hastaları (n=287) 1. gün 6 mg/kg BID dozunda IV vorikonazol ardından 4 mg/kg BID verilen vorikonazol (intravenöz), veya 1. gün 300 mg BID ardından 200 mg BID dozunda oral yoldan verilen vorikonazol ile tedavi edilmiştir. Medyan tedavi süresi 67 gün (posakonazol) ve 64 gün (vorikonazol) idi.

Tedavi amaçlı (ITT) popülasyonda (en az bir doz çalışma ilacı alan tüm gönüllüler), 288 hasta posakonazol ve 287 hasta vorikonazol almıştır. Tam analiz seti popülasyonu (FAS), ITT popülasyonundaki bağımsız yargı tarafından kanıtlanmış veya olası invazif asperjiloz olarak sınıflandırılan tüm gönüllülerin alt kümesidir: posakonazol için 163 gönüllü ve vorikonazol için 171 gönüllü. Bu iki popülasyondaki tüm nedenlere bağlı mortalite ve genel klinik yanıt, sırasıyla Tablo 3 ve 4'te sunulmaktadır.

Tablo 3. Posakonazol invazif asperjiloz tedavisi çalışması 1: ITT ve FAS popülasyonlarında 42. ve 84. günlerde tüm nedenlere bağlı mortalite

Popülasyon	Posakonazol		Vorikonazol		Fark* (%95 GA)
	N	n (%)	N	n (%)	
42. Günde ITT'de mortalite	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-5,3 % (-11,6 - 1)
84. Günde ITT'de mortalite	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-2,5 % (-9,9 - 4,9)
42. Günde FAS'ta mortalite	163	31 (19)	171	32 (18,7)	0,3 % (-8,2 – 8,8)
84. Günde FAS'ta mortalite	163	56 (34,4)	171	53 (31)	3,1 % (-6,9 – 13,1)

* Cochran-Mantel-Haenszel ağırlıklandırma şeması kullanılarak, randomizasyon faktörüne (ölüm riski/kötü sonuç riski) göre sınıflandırılmış Miettinen ve Nurminen'in yöntemine dayalı düzeltilmiş tedavi farkı.

Tablo 4. Posakonazol invazif asperjiloz tedavisi çalışması 1: FAS popülasyonunda 6. haftadaki ve 12. haftadaki genel klinik yanıt

Popülasyon	Posakonazol		Vorikonazol		Fark* (%95 GA)
	N	Başarı (%)	N	Başarı (%)	
6. haftada FAS'ta global klinik yanıt	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-0,6 % (-11,2 – 10,1)
12. haftada FAS'ta global klinik yanıt	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-3,4 % (-13,9 – 7,1)

* Başarılı küresel klinik yanıt, kısmi veya tam bir yanıtla hayatta kalma olarak tanımlanmıştır Cochran-Mantel-Haenszel ağırlıklandırma şeması kullanılarak, randomizasyon faktörüne (ölüm riski/kötü sonuç riski) göre sınıflandırılmış Miettinen ve Nurminen'in yöntemine dayalı düzeltilmiş tedavi farkı.

Oral süspansiyon için enterik toz ve çözücü ve infüzyonluk konsantre çözelti köprüleme çalışmasının özeti

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve oral süspansiyon için enterik toz ve çözücünün farmakokinetiği ve güvenliliği, 2 yaşından büyük 18 yaşından küçük 115 pediyatrik gönüllüde randomize olmayan, çok merkezli, açık etiketli, sıralı doz-yükselme çalışmasında (Çalışma 097) değerlendirilmiştir. Bilinen veya beklenen nötropenisi olan bağışıklığı baskılanmış pediyatrik gönüllüler günde 3,5 mg/kg, 4,5 mg/kg veya 6 mg/kg (1. günde BID) posakonazole maruz kalmıştır. 115 gönüllünün tamamı başlangıçta en az 7 gün süreyle posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti almıştır ve 63 gönüllü oral süspansiyon için enterik toz ve çözücüye geçmiştir. Tedavi edilen tüm gönüllülerin ortalama toplam tedavi süresi (posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve oral süspansiyon için enterik toz ve çözücü) 20,6 gündü (bkz. Bölüm 5.2).

Posakonazol oral süspansiyon çalışmalarının özeti:

İnvazif *Aspergilloz*

Bölünmüş dozlarda günde 800 mg olarak uygulanan posakonazol oral süspansiyon, refrakter invazif asperjiloz hastalığında amfoterisin B (lipozomal formülasyonlar da dahil) veya itrakonazol veya bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda karşılaştırmalı olmayan bir kurtarma tedavisi deneme çalışmasında 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 posakonazol

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 kontrol grubunda %26 olmasına karşılık, posakonazol ile 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 5: Bir önceki çalışmalardaki, retrospektif kayıtlardan elde edilen kontrol grubuna kıyasla, invazif aspergilloz tedavisi sonunda posakonazol oral süspansiyonun genel etkinliği

	Posakonazol oral süspansiyon		Kontrol Grubu	
Toplam Cevap	45/107 (%42)		22/86 (%26)	
Türlere göre başarı				
Hepsi mikolojik olarak doğrulanmış <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.

24 hastadan 11’inin kanıtlanmış ya da olası fusaryozu, 212 güne kadar (medyan 124 gün) bölünmüş dozlarda posakonazol oral süspansiyon 800 mg/gün ile başarılı biçimde tedavi edilmiştir. Amfoterisin B ya da itrakonazolü tolere edemeyen ya da bu enfeksiyonlara refrakter olan 18 hastadan 7’si tedaviye yanıt verenler olarak sınıflandırılmıştır.

Kromblastomikoz/Miçetom

11 hastadan 9’u, 377 güne kadar (medyan 268 gün) bölünmüş dozlarda posakonazol oral süspansiyon 800 mg/gün ile başarılı biçimde tedavi edilmiştir. Bu hastaların 5’inde *Fonsecaea pedrosoi*’ye bağlı kromblastomikoz, 4’ünde çoğu *Madurella* türüne bağlı olan miçetom bulunmaktadır.

Koksidioidomikoz

16 hastanın 11’i 460 güne kadar (medyan 296 gün) bölünmüş dozlarda posakonazol oral süspansiyon 800 mg/gün ile başarılı biçimde tedavi edilmiştir (tedavinin sonunda, başlangıçtaki belirtiler ve semptomlar tamamen ya da kısmen geçmiştir).

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

İnvazif fungal enfeksiyon geliştirme riski yüksek olan hastalarda iki randomize, kontrollü profilaksis çalışması gerçekleştirilmiştir.

Çalışma 316, GVHD’li allojeneik hematopoitik kök hücre nakli hastaları üzerinde yapılan posakonazol oral süspansiyon (günde üç kere 200 mg) ve flukonazol kapsüllerinin (günde bir kere 400 mg) karşılaştırıldığı randomize, çift kör bir çalışmadır. Primer etkinlik son noktası, bağımsız, kör bir uzman panelinin değerlendirmesine göre, randomizasyondan 16 hafta sonra kanıtlanmış/olası IFI insidansıdır. Önemli bir sekonder son nokta, tedavi döneminde kanıtlanmış/olası IFI insidansıdır (araştırılan tıbbi ürünün ilk dozundan son dozun + 7 gün). Çalışmanın başında hastaların çoğunda (377/600 [%63]) akut 2. ya da 3. derece ya da kronik yaygın (195/600 [%32,5]) GVHD vardır. Ortalama tedavi süresi, posakonazol için 80 gün, flukonazol için 77 gündür.

Çalışma 1899, akut miyelojenöz lösemi ya da miyelodisplastik sendromlar için sitotoksik kemoterapi gören nötropenik hastalarda, posakonazol oral süspansiyonunun (günde üç kere 200 mg) flukonazol süspansiyonuyla (günde bir kere 400 mg) ya da itrakonazol oral solüsyonuyla (günde iki kere 200 mg) karşılaştırıldığı, randomize ve değerlendiricileri kör olan bir çalışmadır. Primer etkinlik son noktası, tedavi döneminde bağımsız, kör bir uzman panelinin değerlendirmesine göre, kanıtlanmış/olası IFI insidansıdır. Önemli bir sekonder son nokta, randomizasyondan 100 gün sonra kanıtlanmış/olası IFI insidansıdır. Altta yatan hastalıkların en yaygını, yeni akut miyelojenöz lösemi tanısıdır (435/602 [%72]). Ortalama tedavi süresi posakonazol için 29 gün, flukonazol/itrakonazol için 25 gündür.

Her iki profilaksis çalışmasında, en yaygın ani enfeksiyon aspergillozdur. Her iki çalışmada elde edilen sonuçlar için bkz. Tablo 4 ve 5. Kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında posakonazol profilaksisi alan hastalarda ani *Aspergilloz* enfeksiyonu sayısı daha azdır.

Tablo 6: İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının profilaksisine yönelik olarak yapılan klinik çalışmalarının sonuçları

Çalışma	Posakonazol oral süspansiyon	Kontrol ^a	p-Değeri
Kanıtlanmış / olası invazif mantar enfeksiyonlu hastaların oranı (%)			
Tedavi dönemi^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 ^e	7/291(2)	22/288 (8)	0,0038
Sabit süreli dönem^c			
1899 ^d	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 ^e	16/301 (5)	27/299 (9)	0,0740

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

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

b: 1899'da, randomizasyondan araştırılan tıbbi ürünün son dozuna kadar geçen dönem artı 7 gün, 316'da, araştırılan tıbbi ürünün ilk dozundan son dozuna kadar geçen dönem artı 7 gündür.

c: 1899'da, randomizasyon ve randomizasyondan 100 gün sonrası arasındaki dönem, 316'da, başlangıç ve başlangıçtan 111 gün sonrasına kadar geçen dönemdir.

d: Tümü randomizedir.

e: Tümü tedavi edilmiştir.

Tablo 7: İnvazif fungal enfeksiyon profilaksisi klinik çalışmalarının sonuçları

Çalışma	Posakonazol oral süspansiyonu	Kontrol ^a
Kanıtlanmış/olası aspergilloz hastalarının oranı (%)		
Tedavi dönemi^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, randomizasyondan araştırılan tıbbi ürünün son dozuna kadar geçen dönem artı 7 gün, 316'da, araştırılan tıbbi ürünün ilk dozundan son dozuna kadar geçen dönem artı 7 gündür.

c: 1899'da, randomizasyon ve randomizasyondan 100 gün sonrası arasındaki dönem, 316'da, başlangıç ve başlangıçtan 111 gün sonrasına kadar geçen dönemdir.

d: Tümü randomizedir.

e: Tümü tedavi edilmiştir.

Çalışma 1899'da, posakonazol lehine tüm mortalite nedenlerinde belirgin bir düşüş görülmüştür [POS 49/304 (%16) vs. FLU/ITZ 67/298 (%22) p= 0,048]. Kaplan-Meier tahminlerine göre, randomizasyondan 100 gün sonrasına kadar hayatta kalma olasılığı posakonazol alan hastalar için belirgin biçimde daha yüksektir; hayatta kalmayla ilgili bu yarar, tüm ölüm nedenleriyle ilgili analizlerde (p = 0,0354) ve IFI ile ilişkili ölümlerde kanıtlanmıştır (p = 0,0209).

Çalışma 316'da, genel mortalite benzedir (POS, %25; FLU, %28); ancak, IFI ile ilişkili ölümlerin oranı, POS grubunda (4/301) FLU grubuna göre (12/299) belirgin biçimde daha düşüktür (p=0,0413).

Pediyatrik popülasyon:

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ile kısıtlı pediyatrik deneyim bulunmaktadır.

İnvazif asperjiloz tedavisi çalışmasında, 14-17 yaşları arasındaki üç hasta posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve günde 300 mg tablet (1. Günde BID, ardından QD) ile tedavi edilmiştir.

Posakonazolün (bir NOXAFIL oral toz formülasyonu; NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti) güvenliliği ve etkililiği, 2 ila 18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda belirlenmiştir. Posakonazolün bu yaş gruplarında kullanımı, posakonazolün erişkinlerde yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışmalarından elde edilen kanıtlar ve pediyatrik çalışmalardan elde edilen farmakokinetik ve güvenlilik verileriyle desteklenmektedir (bkz. Bölüm 5.2). Pediyatrik çalışmalarda posakonazolün pediyatrik hastalarda kullanımına ilişkin yeni güvenlilik sinyalleri tanımlanmamıştır (bkz. Bölüm 4.8).

2 yaş altındaki pediyatrik hastalarda NOXAFIL'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Elektrokardiyogram değerlendirmesi

18 ila 85 yaşları arasında 173 sağlıklı erkek ve kadın gönüllüde posakonazol oral süspansiyonunun (günde iki kere 400 mg ile birlikte aşırı yağlı yemek) uygulanmadan önce ve uygulama sırasında 12 saatlik sürede, çoklu, zaman karşılaştırmalı EKG'ler toplanmıştır. Başlangıçtan itibaren ortalama QTc (Fridericia) intervalinde klinik ilişkili bir değişiklik görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnfüzyonluk konsantre posakonazol çözeltisi intravenöz yolla uygulanır ve bu nedenle tam biyoyararlanıma ulaşır.

Dağılım:

90 dakika boyunca 300 mg posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti uygulamasından sonra, infüzyonun sonunda ortalama pik plazma konsantrasyonu 3280 ng/mL'dir (%74 CV). Posakonazol terapötik doz aralığında (200-300 mg) tek ve çoklu dozlardan sonra dozla orantılı farmakokinetik sergilemektedir. Posakonazolün dağılım hacmi 261 L'dir; bu da, ekstrasvasküler dağılım olduğunu göstermektedir.

Posakonazol baskın olarak albumin olmak üzere; yüksek oranda proteinlere bağlanmaktadır (>%98).

Biyotransformasyon:

Posakonazolün ana bir dolaşım metaboliti yoktur. Dolaşımdaki metabolitlerinin büyük bölümü posakonazolün glukuronat konjugatları olup, sadece küçük bir kısmı oksidatif (CYP450 aracılı) metabolitlerdir. İdrar ve feçesle atılan metabolitler uygulanan posakonazol oral süspansiyonun radyoaktif madde işaretli dozunun yaklaşık % 17'sini teşkil eder.

Eliminasyon:

300 mg posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti uygulandıktan sonra, posakonazol yavaş yavaş elimine edilmektedir ve ortalama yarı ömrü ($t_{1/2}$) 27 saat, ortalama klirensi 7,3 L/sa'dır. ¹⁴C- posakonazol oral süspansiyonu uygulamasından sonra, radyoaktivitenin büyük bölümü dışkıda elde edilmiştir (radyoaktif işaretli dozun %77'si); majör bileşen parent maddedir (radyoaktif işaretli dozun %66'sı). Renal klirens minör bir eliminasyon yoludur; radyoaktif işaretli dozun %14'ü idrarda elde edilmiştir (radyoaktif işaretli dozda <%0,2'si parent bileşendir). Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına, 300 mg dozuna 6. günde ulaşılmaktadır (1. günde iki kerelik yükleme dozundan sonra günde bir kere).

Tek doz posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti uygulamasından sonra posakonazol plazma konsantrasyonları, 50-200 mg aralığında dozdan yüksek oranda artmıştır; 200-300 mg aralığında ise doza bağlı artışlar görülmüştür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Posakonazol farmakokinetiğini değerlendiren bir popülasyon farmakokinetik modeline dayalı olarak, invazif asperjiloz tedavisi ve invazif mantar enfeksiyonlarının profilaksisi için 1. günde BID dozlamadan ardından günde bir kez 300 mg posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti veya günde bir kez 300 mg tablet uygulanan hastalarda kararlı durum posakonazol konsantrasyonları tahmin edilmiştir.

Tablo 8. Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti veya tablet 300 mg QD (1. günde BID) uygulamasını takiben hastalarda popülasyon tarafından tahmin edilen medyan (10. yüzdelik, 90. yüzdelik) posakonazol kararlı durum plazma konsantrasyonları

Rejim	Popülasyon	C _{av} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
Tablet-(Açlık)	Profilaksi	1.550 (874; 2.690)	1.330 (667; 2.400)
	İnvazif asperjiloz tedavisi	1.780 (879; 3.540)	1.490 (663; 3.230)
İnfüzyonluk konsantre çözelti	Profilaksi	1.890 (1.100; 3.150)	1.500 (745; 2.660)
	İnvazif asperjiloz tedavisi	2.240 (1.230; 4.160)	1.780 (874; 3.620)

Posakonazolün hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, ırk, cinsiyet, böbrek yetmezliği ve hastalığın (profilaksi veya tedavi) posakonazolün farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Çocuklar (18 yaşından küçüklerde):

İnvazif asperjiloz tedavisi çalışmasında posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ile kısıtlı (n=3) pediatrik deneyim bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.3).

2 ila 18 yaş arası nötropenik pediatrik hastalarda çoklu doz posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve posakonazol oral süspansiyon için enterik toz ve çözücü uygulamasından sonra ortalama farmakokinetik parametreler Tablo 9'da gösterilmektedir. Hastalar 2 yaş

grubuna alınmıştır ve günde bir kez (1. günde günde iki kez) 6 mg/kg (maksimum 300 mg) dozlarında posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve posakonazol oral süspansiyon için enterik toz ve çözücü almıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Tablo 9. Nötropenisi veya Beklenen Nötropenisi Olan Pedyatrik Hastalarda Posakonazol İnfüzyonluk Konsantre Çözelti ve Posakonazol Oral Süspansiyon İçin Enterik Toz ve Çözücü 6 mg/kg ile Çoklu Dozlamadan Sonra Kararlı Durum Geometrik Ortalama Farmakokinetik Parametrelerin Özeti (% Geometrik CV)

Yaş Grubu	Doz Türü	N	EAA _{0-24 saat} (ng·saat/mL)	C _{av} * (ng/mL)	C _{maks} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	T _{maks} † (saat)	CL/F‡
2 to <7 years	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)
	PFS	7	23.000 (47,3)	960 (47,3)	1.510 (43,4)	542 (68,8)	4 (2,17-7,92)	4,6 (35,2)
7 to 17 years	IV	24	44.200 (41,5)	1.840 (41,5)	3.340 (39,4)	1.160 (60,4)	1,77 (1,33-6)	4,76 (55,7)
	PFS	12	25.000 (184,3)	1.040 (184,3)	1.370 (178,5)	713 (300,6)	2,78 (0-4)	8,39 (190,3)

IV= posaconazole infüzyonluk konsantre çözelti; PFS=posaconazole oral süspansiyon için enterik toz ve çözücü; EAA_{0-24 saat} = Sıfır zamanından 24 saate kadar plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan; C_{maks} = gözlemlenen maksimum konsantrasyon; C_{min} = minimum gözlemlenen plazma konsantrasyonu; T_{maks} = gözlemlenen maksimum konsantrasyon süresi; CL/F = görünen toplam vücut klirensi
* C_{av} = zaman ortalamalı konsantrasyonlar (i.e., EAA_{0-24 saat}/24saat)
† Medyan (minimum-maksimum)
‡ Klirens (IV için CL ve PFS için CL/F)

Pedyatrik hastalarda posakonazol farmakokinetiğini ve maruz kalmaları öngören bir popülasyon farmakokinetik modeline dayanarak, hastaların yaklaşık %90'ında yaklaşık 1.200 ng/mL'lik kararlı durum posakonazol ortalama konsantrasyonu (C_{av}) ve C_{av} ≥ 500 ng/mL maruz kalma hedefi önerilen dozda posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve oral süspansiyon için enterik toz ve çözücü ile elde edilir. Popülasyon farmakokinetik modelini kullanan simülasyonlar, posakonazol enterik tabletlerin yetişkin dozunun (1. gün günde iki kez 300 mg ve 2. günden itibaren günde bir kez 300 mg) uygulanmasını takiben en az 40 kg ağırlığındaki pediyatrik hastaların %90'ında C_{av} ≥ 500 ng/mL tahmin etmektedir.

Posakonazolün pediyatrik hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, yaş, cinsiyet, böbrek yetmezliği ve ırkın posakonazolün farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Cinsiyet:

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözeltinin farmakokinetikleri erkekler ve kadınlarda benzerdir.

Yaşlılar:

Yaşlı ve genç hastalar arasında güvenilirlik açısından genel bir fark görülmemiştir.

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve tabletler için popülasyon farmakokinetik modeli, posakonazol klirensinin yaşla ilişkili olduğunu gösterir. Posakonazol C_{av} genellikle genç ve yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) arasında karşılaştırılabilir; ancak çok yaşlılarda (≥ 80 yaş) C_{av} %11

artar. Bu nedenle, çok yaşlı hastaların (≥ 80 yaş) advers olaylar açısından yakından izlenmesi önerilir.

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözeltinin farmakokinetiği, genç ve yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) benzerdir.

Yaşa dayalı farmakokinetik farklılıkların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemelidir; bu nedenle doz ayarlaması gerekmez.

Irk:

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözeltinin ırklar arasında gösterdiği farklarla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Posakonazol oral süspansiyon olarak uygulandığında, siyah ırklarda, kafkas ırklara kıyasla posakonazolün EAA ve C_{maks} değerlerinde hafif bir azalma (%16) bulunmaktadır. Ancak, siyah ve Kafkas ırklarda posakonazolün güvenlilik profili benzerdir.

Kilo:

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve tabletler için popülasyon farmakokinetik modeli, posakonazol klirensinin kiloyla ilişkili olduğunu gösterir. 120 kg'ın üzerindeki hastalarda Cav %25 azalır ve < 50 kg olan hastalarda Cav %19 artar. Bu yüzden, 120 kg'den ağır hastalarda ani fungal enfeksiyonların yakından izlenmesi önerilmektedir.

Böbrek Yetmezliği:

Posakonazol oral süspansiyonun tek doz uygulamasını takiben, hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinin [$n=18$, kreatinin klerensi ($n=18$, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/ dk / $1,73m^2$)] posakonazolün farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır; ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmemektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan kişilerde ($n=6$, $Cl_{cr} < 20ml/dk /1,73 m^2$), 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 yeni gelişen mantar enfeksiyonları yönünden yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti için de bu öneriler geçerlidir; ancak, posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti için spesifik bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Karaciğer Yetmezliği:

Posakonazol oral süspansiyonun 400 mg tekli bir oral dozu hafif (Child-Pugh sınıf A), orta (Child-Pugh sınıf B) veya ciddi (Child-Pugh sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalara (grup başına altı) 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.

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti için de bu öneriler geçerlidir; ancak, posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti için spesifik bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler:

MIC (EAA/MIC) ile bölünen toplam tıbbi ürün maruziyeti ve klinik sonuç arasında bir korelasyon görülmüştür. *Aspergilloz* enfeksiyonlu deneklerin kritik oranı ~200'dür. *Aspergillozlu* hastalarda maksimum plazma düzeylerine ulaşılmaya çalışılması özellikle önemlidir (önerilen doz rejimleri için bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

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 nörotoksosite 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 300 mg intravenöz infüzyon uygulaması ile terapötik dozlarda elde edilen konsantrasyonlardan 8,9 kat daha fazla maksimum plazma konsantrasyonlarında maymunlarda yapılan bir tekrarlanan doz güvenlilik farmakoloji çalışmasında, elektrokardiyogramda QT ve QTc aralıklarını da içeren herhangi bir etki görülmemiştir. Terapötik olarak ulaşılandan 2,2 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 2,2 kat ve 8,9 kat daha yüksek sistemik maruz kalmaya uğrayan sıçanlar ve maymunlarda, artmış sistolik ve arteriyel kan basınçları (29 mm Hg'ye kadar) saptanmıştır.

Maymunlarda yapılan 1 aylık tekrarlı doz çalışmasında akciğerde tromboz/embolinin doz ile ilişkili olmayan bir insidansı görülmüştür. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

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.

Çok genç köpeklere (2-8 haftalık) intravenöz posakonazol uygulanan non-klinik çalışmada, tedavi edilen hayvanların beyinde kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında ventrikül

büyümesi insidansında artış görülmüştür. İzleyen 5 aylık tedavisiz dönemde, kontrol hayvanları ve tedavi edilen hayvanlar arasında beyin ventrikülü büyümesi insidansında fark görülmemiştir. Bu bulgu görülen köpeklerde nörolojik, davranışsal ya da gelişimler anomali yoktur ve juvenil köpeklere (4 günlük ila 9 aylık) oral posakonazol uygulamasından veya juvenil köpeklere (10 haftalık ila 23 haftalık) intravenöz posakonazol uygulamasından sonra beyinde benzer bulgular görülmemiştir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Betadex Sülfobutil Eter Sodyum (SBECD)
Disodyum edetat
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

NOXAFIL şunlarla seyreltilmemelidir:

- Ringer laktatlı solüsyonu
- Ringer laktatlı solüsyonuyla %5 glikoz
- %4,2 sodyum bikarbonat

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6’da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Mikrobiyolojik açıdan, ürün karıştırıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmazsa, solüsyon 24 saate kadar 2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Bu tıbbi ürün tek kullanımlıktır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltikten sonraki saklama koşulları için, bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

16,7 ml çözelti içeren bromobutil kauçuk tıpa ve alüminyum conta ile kapatılmış Tip I cam flakon.

Ambalaj miktarı: 1 flakon

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

NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözeltinin uygulama talimatları:

- Buzdolabında saklanan NOXAFIL flakonunu oda sıcaklığına getiriniz.

- Ulaşılabacak final konsantrasyona bağı olarak 150 ml - 283 mL aralığında hacim kullanarak (1 mg/ml'den az ve 2 mg/ml'den fazla olmayacak şekilde) uygun çözücü (çözücülerin listesini aşağıda görebilirsiniz) içeren 16,7 mL posakonazolü, aseptik olarak intravenöz torbaya (ya da şişeye) aktarınız.
 - Santral venöz kateter ya da periferik olarak yerleştirilmiş santral kateter içeren santral venöz yoldan yaklaşık 90 dakika boyunca yavaşça iv infüzyon şeklinde uygulayın. NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti bolus uygulaması biçiminde verilmemelidir.
 - Eğer santral venöz kateter bulunmuyorsa, periferik venöz kateter yoluyla yaklaşık 2 mg/ml çözücü hacmine ulaşıncaya kadar tek bir infüzyon uygulanabilir. Periferik venöz kateterle uygulandığında, infüzyon yaklaşık 30 dakikada uygulanmalıdır.
- Not: Klinik çalışmalarda, aynı yoldan çoklu periferik infüzyon uygulaması, infüzyon bölgesinde reaksiyonlarına yol açmıştır (bkz. Bölüm 4.8).**
- NOXAFIL tek kullanımlıktır.

Aşağıdaki tıbbi ürünler NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti ile birlikte aynı anda aynı intravenöz kateterden (ya da kanülden) uygulanabilir:

- Amikasin sülfat
- Kaspofungin
- Siprofloksasin
- Daptomisin
- Dobutamin hidroklorür
- Famotidin
- Filgrastim
- Gentamisin sülfat
- Hidromorfon hidroklorür
- Levofloksasin
- Lorazepam
- Meropenem
- Mikafungin
- Morfin sülfat
- Norepinefrin bitartrat
- Potasyum klorür
- Vankomisin hidroklorür

Yukarıda listelenmeyen hiçbir tıbbi ürün NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti ile birlikte aynı anda aynı intravenöz kateterden (ya da kanülden) uygulanmamalıdır.

NOXAFIL infüzyonluk konsantre çözelti uygulamadan önce içinde partiküler maddeler olup olmadığına bakılmalıdır. NOXAFIL çözeltisi renksiz ila soluk sarı renktedir. Bu aralıktaki renkler ürünün kalitesini etkilememektedir.

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

Bu tıbbi ürün, aşağıda belirtilenler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır:

- % 5 glikozlu su
- % 0,9 sodyum klorür
- % 0,45 sodyum klorür
- % 5 glikozve % 0,45 sodyum klorür

- % 5 glikozve % 0,9 sodyum klorür
- % 5 glikozve 20 mEq KCl

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No: 199. Levent 199 Ofis Bloğu Kat: 13,
34394 Levent-İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Fax: (0212) 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2016/228

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2016
Ruhsat yenileme tarihi: 25.04.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ