

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOXAFIL® 40 mg / ml Oral Süspansiyon

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde: 1 ml oral süspansiyon 40 mg posakonazol içerir.

Yardımcı maddeler: 350 mg sıvı glukoz içerir.

Yardımcı maddeler için, bkz.Bölüm 6.1

3.FARMASÖTİK FORMU

Oral süspansiyon.

Beyaz süspansiyon.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NOXAFIL® yetişkinlerde aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir

(bkz. Bölüm 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 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 koksidiomikoz hastalığı olan hastalarda;
- Orofarengeal Kandidiyazis: topikal tedaviye cevabın düşük olacağı düşünülen immün yetmezliği veya ağır hastalığı olan hastalarda ilk seçenek tedavi olarak.

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® aşağıda tanımlanan hastalardaki invazif mantar enfeksiyonlarının profilaksisinde de endikedir:

- 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 yönelik olarak yüksek doz immüsupresif tedavi alan hematopoetik kök hücre transplantı (HSCT) alıcısı olan hastalarda

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

Uygulama şekli:

Önerilen doz Tablo 1’de gösterilmiştir.

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 iki defa 400 mg (10 ml). Yemeği veya destekleyici besini tolere edemeyen hastalarda, NOXAFIL® günde dört defa 200 mg (5 ml) dozda uygulanmalıdır. Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine, immüsupresyonun 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. NOXAFIL® 'in her bir dozu oral emilimi artırmak ve ilaca yeterli maruz kalmayı sağlamak için yemeklerle birlikte ya da yemeği tolere edemeyen hastalarda destekleyici besinlerle birlikte uygulanmalıdır.
İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Profilaksisi	Günde 3 defa 200 mg (5ml) uygulanır. NOXAFIL® 'in her bir dozu oral emilimi artırmak ve ilaca yeterli maruz kalmayı sağlamak için yemeklerle birlikte ya da yemeği tolere edemeyen hastalarda destekleyici besinlerle birlikte uygulanmalıdır. Tedavi süresi nötropenin veya immüsupresyonun iyileşmesi esasına dayanır. Akut myeloid lösemi veya miyelodisplastik sendromlu hastalarda NOXAFIL® 'le profilaksi, beklenen

	nötropeni başlangıcından günler önce başlamalı ve nötrofil sayısı 500 hücre/mm ³ 'ün üzerine çıktıktan sonra, 7 gün daha devam etmelidir.
--	--

Şiddetli gastrointestinal fonksiyon bozukluğu (örneğin şiddetli diyare) olan hastalardaki farmakokinetik veriler sınırlıdır. Ağır diyaresi olan veya kusan hastalar şiddetli mantar enfeksiyonu atakları açısından yakından izlenmelidir.

Oral süspansiyon kullanılmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliğinde kullanım:

Böbrek yetmezliğinin NOXAFIL® 'in farmakokinetiği üzerinde etkisi olması beklenmemekte ve herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz.Bölüm 4.4. ve 5.2).

Karaciğer yetmezliğinde kullanım:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik veriler sınırlıdır; bu nedenle, doz ayarlaması yapılmasına yönelik herhangi bir öneri yapılamamaktadır. Karaciğer yetmezliği olan az sayıda hastada yapılan çalışmalarda, karaciğer fonksiyonlardaki azalmayla birlikte ilaca maruz kalmakta ve ilacın yarı-ömüründe artış saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyonda kullanım:

Çocuklarda ve 18 yaş altındaki adolesanlarda etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir.

Bu nedenle NOXAFIL® 'in 18 yaş altındaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Klinik etkinlik çalışmalarında NOXAFIL® 'in güvenlilik profili yaşlılarda ve gençlerde benzer bulunmuştur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya herhangi bir yardımcı madde bileşenine karşı aşırı duyarlılık.
- Ergot alkaloidleriyle birlikte eşzamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5).
- CYP3A4 substratları olan terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozyd, 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: NOXAFIL® ve diğer azol grubu antifungal ajanlar arasında çapraz duyarlılığa ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Diğer azollere karşı aşırı duyarlılığı bulunan hastalara NOXAFIL® reçetelenirken dikkat edilmelidir.

Karaciğer toksisitesi: Klinik çalışmalarda, NOXAFIL® 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, altta yatan ciddi tıbbi hastalıkları (örn. hematolojik malign tümörlerde) olan hastalarda NOXAFIL® ile tedavi sırasında kolestazis veya karaciğer yetmezliği gibi daha şiddetli hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir. NOXAFIL® ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda, uzamış olan eliminasyon yarı ömrü, ilaca maruz kalmayı artırabilir.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi: NOXAFIL® 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 bilirubin) laboratuvar değerlendirmesini içermelidir. Eğer klinik belirti ve bulgular karaciğer hastalığı gelişimi ile tutarlılık gösteriyorsa, NOXAFIL® tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

QTc uzaması: Bazı azollerin QTc aralığının uzaması ile ilişkili oldukları bilinmektedir. NOXAFIL® CYP3A4'nın substratı olan ve QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). NOXAFIL® 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. de konu edilenlerden başka) birlikte kullanım

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

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

Rifabutin: Riske oranla hastaya sağladığı fayda daha ağır basmadıkça, rifabutin'in NOXAFIL® ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Rifamisin içeren antibakteriyel ilaçlar (rifampisin, rifabutin), bazı antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) ve simetidin: Bu ilaçlarla birlikte kombine kullanımda NOXAFIL® konsantrasyonları anlamlı ölçüde azalabilir; bu nedenle , hastaya olan fayda riskten daha ağır basmadıkça bu ilaçların NOXAFIL® ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Bu tıbbi ürün, süspansiyonun her 5 ml'sinde yaklaşık 1.75 g glukoz içermektedir. Glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Nadir glukoz-galaktoz malabsorpsiyon hastalığı olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin NOXAFIL® üzerindeki etkileri:

Noxafil® UDP glukuronidasyon (faz 2 emzimleri) yoluyla metabolize olur ve in vitro ortamda p-glikoprotein (P-gp) akışkanı için bir substrattır. Bu nedenle, inhibitör ajanlar (örn. verapamil, siklosporin, kinidin, klaritromisin, eritromisin vs.) veya indükleyici ajanlar (örn. rifampisin, rifabutin, bazı antikonvülsanlar vb.) sırasıyla NOXAFIL®'in plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilirler.

Rifabutin (günde tek doz 300 mg), NOXAFIL®'in C_{max} (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 NOXAFIL®'i rifabutin ve benzer indükleyici ajanlar (örn. rifampisin) ile birlikte kullanmaktan kaçınılmalıdır. NOXAFIL®'in rifabutin'in plazma düzeyleri üzerine olan etkilerini için aşağıdaki bilgilere de bakınız.

Fenitoin (günde tek doz 200 mg) NOXAFIL®'in C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla % 41 ve %50 oranında düşürmüştür. Hastaya sağlayacağı fayda riskten daha ağır basmadıkça, NOXAFIL®'i fenitoin ve benzer indükleyici ajanlar (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 düşmeye bağlı olarak emilimin azalması nedeniyle NOXAFIL®'in (C_{max} ve EAA) plazma konsantrasyonları % 39 oranında azalmıştır. Hastaya sağlayacağı fayda riskten daha ağır basmadıkça NOXAFIL® ve simetidin'in birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Gastrik asiditeyi bir kaç saat için baskılayabilen diğer H₂ reseptör antagonistlerinin (örn. famotidin, ranitidin) ve proton pompa inhibitörlerinin (örn. omeprazol), NOXAFIL®'in plazma seviyeleri üzerinde yaptığı etki incelenmemiştir; ancak biyoyararlanımda bir azalma meydana gelebileceği için bu ilaçlarla birlikte kullanımdan mümkünse kaçınılmalıdır.

NOXAFIL®'in Diğer Tıbbi Ürünlere Etkisi :

NOXAFIL® bir CYP3A4 inhibitörüdür. Günde bir kez verilen NOXAFIL® 200 mg , CYP3A4 substratı olan midazolam'ın intravenöz olarak verilmesini takiben, midazolam'a maruz kalmayı (EAA) %83 oranında artırmıştır. NOXAFIL® intravenöz yolla uygulanan CYP3A4 substratları ile eş zamanlı uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir; CYP3A4 substratının dozunun azaltılması gerekebilir. NOXAFIL®'in oral yolla verilen CYP3A4 substratlarının plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisi bilinmemektedir, fakat intravenöz yolla verilen substratlara göre daha büyük bir etkinin oluşması beklenebilir. Eğer NOXAFIL® 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.

Terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozid, halofantrin ve kinidin (CYP3A4 substratları): NOXAFIL®'in, terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozid, 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: NOXAFIL® ergot alkaloidlerinin (ergotamin ve dihidroergotamin) plazma konsantrasyonlarını artırabilir, bu da ergotizme yol açabilir. Ergot alkaloidlerinin NOXAFIL® ile eşzamanlı olarak uygulanması kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3).

CYP3A4 Yoluyla Metabolize Olan HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (örneğin simvastatin, lovastatin ve atorvastatin): NOXAFIL® CYP3A4 yoluyla metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin plazma seviyelerini önemli ölçüde artırabilir. NOXAFIL®'le tedavi sırasında, bu HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile yapılan tedavi, artan plazma seviyelerinin rabdomiyolize yol açabilmesi nedeniyle kesilmelidir (bkz.Bölüm 4.3).

Vinka Alkaloidleri : NOXAFIL® vinka alkaloidlerinin (örneğin vinkristin ve vinblastin) plazma konsantrasyonlarını artırarak nörotoksisteye neden olabilir. Bu nedenle, hasta için faydaları risklerinden daha ağır basmadıkça, NOXAFIL® ve vinka alkaloidlerinin birlikte kullanımından

kaçınılmalıdır. NOXAFIL® ve vinka alkaloidleri eşzamanlı uygulanırsa, vinka alkaloidlerinde doz ayarlaması yapılması önerilmektedir.

Rifabutin : NOXAFIL® rifabutinin C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla %31 ve %72 oranında artırmıştır. Hasta için faydaları risklerinden daha ağır basmadıkça, NOXAFIL® ve rifabutinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (rifabutinin NOXAFIL®'in 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.

Siklosporin : Sabit siklosporin dozu almakta olan kalp nakli hastalarında, günde tek doz 200 mg şeklinde verilen NOXAFIL®, siklosporin konsantrasyonlarını artırarak doz azaltılmasını gerektirebilir. Klinik etkinlik 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 NOXAFIL® ile tedaviye başlarken, siklosporinin dozu (örneğin hastanın kullanmakta olduğu dozun 3/4'ü kadar) azaltılmalıdır. Daha sonra, siklosporinin kan seviyeleri NOXAFIL® ile eşzamanlı tedavi sırasında ve NOXAFIL® tedavisinin kesilmesini takiben dikkatle izlenmeli ve siklosporin dozu gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

Takrolimus : NOXAFIL® takrolimusun C_{max} ve EAA (tek doz 0.05mg/kg vücut ağırlığı) değerlerini sırasıyla %121 ve % 358 oranında artırmıştır. Klinik etkinlik çalışmalarında, hastaneye yatışla ve/veya NOXAFIL®'in kesilmesi ile sonuçlanan klinik olarak önemli etkileşimler bildirilmiştir. Halihazırda takrolimus almakta olan hastalarda NOXAFIL® ile tedaviye başlarken, takrolimus dozu azaltılmalıdır (örneğin hastanın kullanmakta olduğu dozun yaklaşık üçte birine kadar). Daha sonra, takrolimusun kan seviyeleri, NOXAFIL® ile

eşzamanlı tedavi sırasında ve NOXAFIL® tedavisinin kesilmesini takiben dikkatle izlenmeli ve takrolimus dozu gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

Sirolimus: NOXAFIL® sirolimusun plazma konsantrasyonlarını artırabilmektedir. Sirolimus kan seviyelerinin izlenmesi, NOXAFIL® ile tedavinin başlangıcında, eşzamanlı tedavi sırasında ve NOXAFIL® tedavisinin kesilmesini takiben gerçekleştirilmelidir. Sirolimus dozu gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

Antiretroviral ajanlar: HIV proteaz inhibitörleri ve non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTIs) CYP3A4'ün substratları olduğu için, NOXAFIL®'in bu antiretroviral ajanların plazma seviyelerini artırması beklenmektedir. Hastalar NOXAFIL® ve bu ajanların eşzamanlı olarak uygulanması sırasında oluşabilecek herhangi bir toksisite durumuna yönelik olarak dikkatle izlenmelidir.

Midazolam ve CYP3A4 ile metabolize edilen diğer benzodiazepinler: Günde tek doz oral yoldan alınan 200 mg NOXAFIL®, midazolam'ın intravenöz olarak verilmesini takiben, midazolam'ın EAA'sını %83 oranında artırmıştır. İntestinal CYP3A4'nin NOXAFIL® tarafından inhibisyonu sebebiyle, oral uygulamayı takiben NOXAFIL®'in midazolamın EAA'sı üzerindeki etkisinin daha da fazla olması beklenir. NOXAFIL® ile eşzamanlı uygulama sırasında, CYP3A4 yoluyla metabolize olan tüm benzodiazepinler (örneğin midazolam, triazolam, alprazolam) için doz ayarlamaları düşünülmelidir.

CYP3A4 yoluyla metabolize olan kalsiyum kanal blokerleri (örneğin diltiazem, verapamil, nifedipin, nifedipin): NOXAFIL® ile birlikte eşzamanlı kullanımı sırasında kalsiyum kanal blokerlerine bağlı toksisite ve istenmeyen etkilerin sık aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin için doz ayarlaması gerekebilir.

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

Sulfonilüre: NOXAFIL® ile glipizid eşzamanlı olarak verildiği zaman, bazı sağlıklı gönüllülerde glukoz konsantrasyonları düşmüştür. Diyabetik hastalarda glukoz konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NOXAFIL® oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince (ve tedavinin ardından x haftaya kadar) alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik Dönemi

NOXAFIL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Posakonazol'un insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Posakonazol'un sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da NOXAFIL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve NOXAFIL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NOXAFIL®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine dair hiç bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

NOXAFIL® uygulanan 2400 kişide üzerinde gözlemlenen tedavi ile ilişkili istenmeyen etkiler aşağıda gösterilmiştir. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiye derecesine göre sıralanmışlardır. 172 hastaya 6 ay ve daha uzun süreyle NOXAFIL® tedavisi uygulanmış; bunların 58'i 12 ay ve daha fazla süre ile NOXAFIL® tedavisi almıştır.

Sağlıklı gönüllüleri ve hastaları kapsayan tüm popülasyonda en sık bildirilen istenmeyen reaksiyonlar bulantı (%6) ve baş ağrısıdır (%6).

Vücut sistemi ve görülme sıklığına göre, NOXAFIL® uygulanan kişilerde bildirilen tedaviyle ilişkili istenmeyen etkiler (TİAO);
n=2400

İnsidansı %1 veya daha yüksek olan tedaviyle ilişkili tüm istenmeyen etkileri (TİAO) ve insidansa bağlı olmaksızın tıbbi açıdan önemli tüm istenmeyen etkileri içermektedir.

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan: ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$)

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın:	nötropeni
Yaygın olmayan:	trombositopeni, lökopeni, anemi, eozinofili, lenfadenopati
Seyrek :	hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, koagülasyon bozukluğu, spesifik olarak tanımlanmamış hemoraji

İmmün sistem hastalıkları

Yaygın :	alerjik reaksiyon
Yaygın olmayan:	Stevens Johnson Sendromu, aşırı duyarlık reaksiyonu
Endokrin hastalıklar	
Seyrek :	Adrenal yetmezlik, gonadotropinlerin azalması
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın:	elektrolit dengesizliği, anoreksi
Yaygın olmayan:	hiperglisemi
Seyrek:	renal tübüler asidoz
Psikiyatrik hastalıklar	
Seyrek:	psikoz, depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	parestezi, baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı,
Yaygın olmayan:	konvülziyon, nöropati, hipoestezi, tremor
Seyrek:	senkop, ensefalopati, periferik nöropati
Göz hastalıkları	
Yaygın olmayan:	bulanık görme
Seyrek:	diplopi, skotom
Kulak ve labirent sistemi hastalıkları	
Seyrek:	işitme bozukluğu
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın olmayan:	QTc/QT uzaması, anormal EKG, çarpıntı
Seyrek:	torsades de pointes, ani ölüm, ventriküler taşikardi, kardiyak-solunum arresti, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan:	hipertansiyon, hipotansiyon
Seyrek:	serebrovasküler olay, pulmoner emboli, derin venöz trombozu, spesifik olarak tanımlanmamış hemoraji
Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar	
Seyrek:	pulmoner hipertansiyon, interstisyel pnömoni, pnömonit
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın:	kusma, bulantı, karın ağrısı, diyare, dispepsi, ağız kuruluğu, gaz
Yaygın olmayan:	pankreatit
Seyrek:	gastrointestinal kanalda kanama, ileus
Hepatobilyer hastalıklar	

Yaygın: yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri
(ALT, AST, bilirübin, alkalın fosfataz, GGT'yi içeren)

Yaygın olmayan: hepatosellüler hasar, hepatit, sarılık, hepatomegali,

Seyrek: karaciğer yetmezliği, kolestatik hepatit, kolestaz,
hepatosplenomegali, karaciğer hassasiyeti, asteriksiz

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: döküntü

Yaygın olmayan: ağızda ülserasyon, alopesi

Seyrek: vesiküler döküntü

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: sırt ağrısı

Böbrek ve üriner sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, kan kreatininde artış

Seyrek: interstisyel nefrit

Meme ve üreme sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: menstruasyon bozuklukları

Seyrek: meme ağrısı

Genel hastalıklar ve uygulama yerindeki rahatsızlıklar

Yaygın: ateş, asteni, yorgunluk

Yaygın olmayan: ödem, halsizlik, ağrı, katılık, kırıklık

Seyrek: dilde ödem, yüzde ödem

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Değişen ilaç düzeyleri

İnvazif mantar enfeksiyonu olan 428 hastada tedavi ile ilişkili olarak bildirilen ciddi istenmeyen etkiler arasında (her birinin insidansı %1) diğer tıbbi ürünlerin konsantrasyonlarında değişmeler, hepatik enzim düzeylerinin yükselmesi, bulantı, döküntü ve kusma bulunmaktadır. Profilaksi amacıyla NOXAFIL® ile tedavi edilen 605 hastada bildirilen tedavi ile ilişkili ciddi istenmeyen etkiler arasında (her birinin insidansı %1), bilirubinemi, karaciğer enzim düzeylerinde artış, hepatosellüler hasar, bulantı ve kusma bulunmaktadır. İlacın klinik gelişim evresinde, NOXAFIL® alan bir hastada tek bir torsade de pointes vakası saptanmıştır. Bu vaka raporu; çarpıntı, yakın zamanda uygulanmış kardiyotoksik kemoterapi, hipokalemi ve hipomagnezemi hikayesi gibi torsade de pointes'a potansiyel olarak katkıda bulunabilecek birden çok karıştırıcı faktöre sahip ciddi biçimde hasta olan bir kişiye aitti.

Buna ek olarak, primer olarak transplant reddine ya da graft vs. host hastalığının tedavisine yönelik eşzamanlı siklosporin ya da takrolimus almakta olan hastalarda seyrek hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura da bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

NOXAFIL® hemodiyaliz ile uzaklaştırılmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Sistemik olarak kullanılan triazol deriveleri için antimikotikler
ATC Kodu : J02A C04

Etki Mekanizması:

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

Mikrobiyoloji:

NOXAFIL® 'in aşağıdaki mikroorganizmalara karşı in vitro ortamda etkili olduğu gösterilmiştir:

Asperjiloz türleri (Asperjiloz 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 NOXAFIL® 'in Rhizomucor, Mucor ve Rhizopus' karşı etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak klinik veriler, NOXAFIL® 'in bu nedensel ajanlara karşı etkinliğini değerlendirmek için halihazırda çok sınırlıdır.

Direnç:

NOXAFIL® 'e karşı azalan duyarlılığı olan klinik izolatlar tanımlanmıştır. En önemli direnç mekanizması hedef protein, CYP 51'deki substutisyonların kazanılmasıdır.

Diğer antifungal ajanlarla kombinasyon:

Antifungal kombinasyon tedavilerinin kullanılmasının ne NOXAFIL® 'in ne de diğer tedavilerin etkinliğini azaltmayacağı düşünülmele birlikte, halihazırda kombinasyon tedavisinin ek bir fayda sağladığına dair hiç bir klinik kanıt yoktur.

Farmakokinetik / Farmakodinamik İlişkiler :

Tıbbi ürüne total maruz kalmayı MIC oranına (EAA/MIC) bölünmesinin klinik sonuçla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Asperjiloz enfeksiyonu olan kişilerde kritik oran ~ 200 dür. Bu, Asperjiloz 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

İnvazif asperjiloz

Oral yolla bölünmüş dozlarda günde 800 mg olarak uygulanan NOXAFIL® , amfoterisin B (lipozomal formulasyonlar da dahil) veya itrakonazole refrakter invazif asperjiloz hastalığında ya da bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda karşılaştırmalı olmayan bir kurtarma tedavisi çalışmasında değerlendirilmiştir. Klinik sonuçlar, medikal kayıtların geriye dönük olarak değerlendirilmesinden elde edilen bir dışarıdan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Dışarıdan 1 kontrol grubu hemen hemen aynı zaman dilimi içinde mevcut olan tedaviyi (yukarıdaki gibi) alan ve NOXAFIL® ile tedavi edilen hastalar gibi aynı merkezlerde yer alan 86 hastayı içermekteydi. Asperjiloz vakalarının çoğunun hem NOXAFIL® 'le tedavi edilen grupta (%88) hem de dışarıdan kontrol grubunda (%79) daha önceki tedaviye refrakter olduğu düşünülmüştür.

Tablo 2'de gösterildiği gibi, tedavi sonunda başarılı yanıt (tam veya kısmi iyileşme), dışarıdan kontrol grubunda % 26 olmasına karşılık, NOXAFIL® 'le tedavi edilen hastalarda %42 olarak bulunmuştur. Ancak, bu prospektif, randomize kontrollü bir çalışma değildir ve bu nedenle dışarıdan kontrol grubu ile yapılan tüm karşılaştırmalara temkinli yaklaşılmalıdır.

Tablo 2 . Dışarıdan kontrol grubuna kıyasla, invazif asperjiloz tedavisi sonunda NOXAFIL® 'in genel etkinliği

	NOXAFIL®	Dışarıdan Kontrol Grubu
Genel Yanıt	45/107 (%42)	22/86 (%26)
Türlere göre başarı		
Tüm türler mikolojik olarak doğrulanmıştır		
<i>Asperjiloz 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)

Fusarium spp.: Fusariozis tanısı kesin veya olası olan 24 hastadan 11'i bölünmüş dozlarda günde 800 mg NOXAFIL® ile medyan 124 gün boyunca (212 güne kadar uzayabilen sürede) başarı ile tedavi edilmişlerdir. Amfoterisin B veya itrakonazol'e refrakter ya da bu ilaçları tolere edemeyen 18 hastadan 7'si tedaviye yanıt veren hastalar olarak sınıflandırılmıştır.

Kromoblastomikoz/Miçetoma: 11 hastadan 9'u bölünmüş dozlarda günde 800 mg NOXAFIL® ile medyan 268 gün boyunca (377 güne kadar uzayabilen sürede) başarı ile tedavi edilmişlerdir. Bu hastaların beşinde Fonsecaea pedrosoi'ye bağlı kromoblastomikoz ve dördünde çoğunlukla Madurella türlerine bağlı miçetoma mevcuttu.

Koksidioidomikoz: 16 hastadan 11'i bölünmüş dozlarda günde 800 mg NOXAFIL® ile medyan 296 gün boyunca (460 güne kadar uzayabilen sürede) başarı ile tedavi edilmişlerdir (Tedavinin sonunda semptomlarda tedavinin başlangıcında mevcut olan belirti ve bulgularda tam ya da kısmi iyileşme).

Azole-duyarlı Orofarengeal Kandidiyazis (OPC)Tedavisi :

Azole duyarlı orofarengeal kandidiyazis(çalışmaya alınan hastaların çoğunda başlangıçta C.Albicans izole edilmiştir) olan HIV-enfeksiyonlu hastalarda randomize, değerlendirici-kör, kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Primer etkinlik değişkeni, 14 günlük tedavi sonrasındaki klinik başarı oranıydı (tam iyileşme ya da iyiye gidiş olarak tanımlanmıştır). Hastalar aşağıdaki şekilde uygulanan NOXAFIL® veya flukonazol oral süspansiyon ile tedavi edilmiştir: Hem NOXAFIL® hem de flukonazol 1. gün günde iki defa 100 mg, daha sonra 13 gün boyunca günde bir defa 100 mg olarak verilmiştir.

Yukarıdaki çalışmadan elde edilen klinik yanıt oranları Tablo 3' de gösterilmektedir:

NOXAFIL®'in hem 14. gündeki hem de tedavinin bitiminden 4 hafta sonraki klinik başarı oranlarının flukonazol'un altında olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 3. Orofarengeal Kandidiyazis Klinik Başarı Oranları

Sonlanım noktası	NOXAFIL®	Flukonazol
14. gündeki klinik başarı oranı	% 91.7 (155/169)	%92.5 (148 / 160)
Tedavi bitiminden 4 hafta sonraki klinik başarı oranı	% 68.5 (98 /143)	%61.8 (84 / 136)

Klinik başarı oranı, klinik yanıt vermiş (tam iyileşme ya da iyiye gidiş) olarak kabul edilen vaka sayısının, analiz için uygun olan toplam vaka sayısına bölünmesi ile elde edilen oran olarak tanımlanmıştır.

İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının (IFI)Profilaksisi(Çalışma 316 ve 1899)

İnvazif mantar enfeksiyonu gelişimi açısından yüksek risk altındaki hastalarla iki randomize kontrollü profilaksi çalışması yapılmıştır.

Çalışma 316, allojenik hematopoetik kök hücre transplant alıcıları ile graft-versus host (GVHD) hastalığı olan hastalarda NOXAFIL® oral süspansiyon (200mg, günde 3 defa) ile flukonazol kapsülün (günde tek doz 400mg) karşılaştırıldığı çift kör, randomize bir çalışmadır. Birincil etkinlik sonlanım noktası, randomizasyondan sonraki 16. haftada bağımsız, bir kör eksternal uzmanlar konseyi tarafından belirlenen kanıtlanmış/olası invazif mantar enfeksiyonu insidansıdır. Önemli bir ikincil sonlanım noktası ise, tedavi ile geçen dönem (çalışma ilacının ilk dozundan son dozuna kadar geçen süre + 7 gün) sırasında kanıtlanmış/olası invazif mantar enfeksiyonu insidansıdır. Çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğunda (377/600, [%63]) çalışmanın başlangıcında, akut evre 2 ya da 3 veya kronik yaygın GVHD (195/600, [% 32.5]) bulunmaktaydı. Ortalama tedavi süresi NOXAFIL® için 80 gün, flukonazol için 77 gündü.

Çalışma 1899, akut miyeloid lösemi ya da miyelodisplastik sendroma yönelik olarak sitotoksik tedavi almakta olan nötropenik hastalarda itrakonazol oral süspansiyon (200 mg, günde iki defa) veya flukonazol (günde tek doz 400 mg) süspansiyona karşı NOXAFIL® oral süspansiyonun (günde üç defa 200 mg) karşılaştırıldığı randomize, değerlendirici-kör bir çalışmadır. Birincil etkinlik sonlanım noktası, tedavi periyodu sırasında bağımsız, kör bir eksternal uzman konseyi tarafından belirlenen kanıtlanmış/olası invazif mantar enfeksiyonlarının insidansıdır. Önemli bir ikincil sonlanım noktası ise, randomizasyon sonrası 100. günde kanıtlanmış/olası invazif mantar enfeksiyonlarının insidansıdır. En sık karşılaşılan altta yatan hastalık yeni teşhis edilmiş akut miyeloid lösemiydi (435/602, [% 72]). Ortalama tedavi süresi NOXAFIL®'le 29 gün, flukonazol/itrakonazol ile 25 gündü.

Her iki profilaksi çalışmasında da, en sık atak yapan enfeksiyon asperjilozti. Her iki çalışmanın sonuçları için Tablo 4 ve Tablo 5'e bakınız. Kontrol grubundaki hastalar ile

karşılaştırıldığında, NOXAFIL® profilaksisi alan hastalarda daha az sayıda asperjiloz enfeksiyonu atağı gerçekleşmişti.

Tablo 4. İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının profilaksisine yönelik olarak yapılan klinik çalışmalarının sonuçları

Çalışma	NOXAFIL®	Kontrol ^a	p-Değeri
Kanıtlanmış / Olası İnvazif Mantar Enfeksiyonlu Hastaların Oranı (%)			
Tedavi periyodunda^b			
1899 ^d	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009
316 ^e	7/291(2)	22/288 (8)	0.0038
Sabit zaman periyodunda^c			
1899 ^d	14/304(5)	33/298(11)	0.0031
316 ^d	16/301(5)	27/299(9)	0.0740

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol ; POS = posakonazol

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

b: 1899 çalışmasında bu dönem, randomizasyondan tıbbi ürünün son dozuna kadar olan süre + 7 günü içermekteydi; 316 çalışmasında bu dönem, tıbbi ürünün verilen ilk dozundan son dozuna kadar olan süre + 7 günü içermekteydi.

c: 1899 çalışmasında bu dönem, randomizasyondan başlayarak randomizasyon sonrası 100. günü içeren dönemdi; 316 çalışmasında bu dönem, başlangıç gününden başlangıç sonrası 111. güne kadar geçen dönemdi.

d: Randomize olan tüm hastalar

e: Tedavi alan tüm hastalar

Tablo 5. İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının profilaksi yapılan klinik çalışmalarının sonuçları

Çalışma	NOXAFIL®	Kontrol ^a	
Kanıtlanmış / Olası Asperjiloz Enfeksiyonlu Hastaların Oranı (%)			
Tedavi periyodunda^b			
1899 ^d	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 ^e	3/291(1)	17/288 (6)	
Sabit zaman periyodunda^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 çalışmasında bu dönem, randomizasyondan tıbbi ürünün son dozuna kadar olan süre + 7 günü içermekteydi; 316 çalışmasında bu dönem, tıbbi ürünün verilen ilk dozundan son dozuna kadar olan süre + 7 günü içermekteydi.

c: 1899 çalışmasında bu dönem, randomizasyondan başlayarak randomizasyon sonrası 100. günü içeren dönemdi; 316 çalışmasında bu dönem, başlangıç gününden başlangıç sonrası 111. güne kadar geçen dönemdi.

d: Randomize olan tüm hastalar

e: Tedavi alan tüm hastalar

1899 çalışmasında, tüm nedenlere bağlı mortaliteler açısından NOXAFIL® 'in lehine önemli bir azalma gözlenmiştir [POS 49/304(%16)' e karşın FLU/ITZ 67/298 (%22) p =0.048].

Kaplan-Meier hesaplamalarına dayalı olarak, randomizasyondan sonraki 100. güne kadar olan sağkalım olasılığı NOXAFIL® alan grupta anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur; bu

sağkalım yararı, yapılan analiz hem tüm ölüm nedenlerini ($p=0.0354$) hem de invazif mantar enfeksiyonlarıyla ilişkili ölümleri ($p= 0.0209$) dikkate aldığında gösterilmiştir.

Çalışma 316'da; genel mortalite her iki grupta da benzer bulunurken (POS, %25 ;FLU, %28); invazif mantar enfeksiyonlarıyla ilişkili ölümler FLU grubuna kıyasla (12/299, $P=0.0413$) POS grubunda anlamlı ölçüde daha düşük (4/301) bulunmuştur.

Pediyatrik Hastalarda Kullanım:

Bir çalışmada 8-17 yaş arasındaki 16 hasta günde 800 mg ile invazif mantar enfeksiyonlarına yönelik olarak tedavi edilmişlerdir. Bu 16 pediyatrik hastadan elde edilen verilere dayalı olarak, güvenlilik profilinin 18 ve üstündeki hastalarinkine 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.

18 yaş altındaki pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkinlik henüz belirlenmemiştir.

Elektrokardiyogram değerlendirmesi :

18 ile 85 yaş arasındaki 173 erkek ve kadın sağlıklı gönüllüye 12 saatlik bir dönem boyunca NOXAFIL® (400 mg, günde iki defa, yağ miktarı fazla yemeklerle birlikte) uygulanmadan önce ve uygulama sırasında çoklu, zaman-eşleştirmeli EKG uygulanmıştır. QTc (Fridericia) aralığında başlangıca kıyasla klinik olarak anlamlı hiç bir değişiklik gözlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim :

NOXAFIL® medyan t_{max} 'ı 3 saat (tok hastalarda) olacak şekilde emilir. NOXAFIL®'in farmakokinetiği, fazla miktarda yağ içeren yiyeceklerle birlikte alındığında 800 mg'a kadar tek ve çoklu doz uygulamasını takiben doğrusaldır. Sağlıklı gönüllülere ve hastalara günlük olarak 800 mg'ın üstünde dozlar uygulandığında, ilaca maruz kalmada daha fazla artış gözlenmemiştir. Açlık durumunda EAA, 200 mg'ın üzerindeki dozlarda doza oranla daha az artmıştır. Sağlıklı gönüllülerde açlık durumunda, günlük toplam dozun (800mg) günde iki kez 400 mg şeklinde uygulanması ile karşılaştırıldığında günde dört defa 200 mg şeklinde uygulanmasının NOXAFIL® e maruz kalmayı 48 saatte %58 oranında artırdığı gösterilmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yiyeceklerin oral emilim üzerindeki etkileri

NOXAFIL®'in EAA değeri, yağsız yiyeceklerle veya besin takviyeleriyle (14 gram yağ) birlikte verildiğinde açlık durumuna göre yaklaşık 2.6 kat ve yağdan zengin yiyeceklerle (~ 50 gram yağ) birlikte verildiğinde açlık durumuna göre yaklaşık 4 kez daha yüksektir. Bu nedenle NOXAFIL® gıdalarla veya besin takviyeleriyle birlikte verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2) .

Dağılım:

NOXAFIL® yavaşça emilir ve büyük bariz bir dağılım hacmi (1774 Litre) ile yavaşça elimine olur. En fazla serum albuminine bağlı olmak kaydıyla, proteinlere yüksek oranda (> %98) bağlanır.

Biyotransformasyon :

NOXAFIL® 'in başlıca bir dolaşım metaboliti yoktur ve dolaşımdaki konsantrasyonlarının CYP450 enzim inhibitörleri ile değiştirilme olasılığı yoktur. Dolaşımdaki metabolitlerinin büyük bölümü posakonazolün glukuronid 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 .

Atılım:

NOXAFIL® 'in ortalama yarı ömrü (t 1/2) 35 saat (20 ile 66 saat) olacak şekilde yavaşça elimine edilir. C¹⁴ NOXAFIL® 'in verilmesinden sonra, radyoaktivite, major komponenti ana bileşik olacak şekilde (radyoaktif madde ile işaretli dozun % 66'sı) en fazla feçesle (radyoaktivite işaretli dozun %77'si) atılır. Böbrek yoluyla atılım minör bir atılım yoludur; radyoaktif madde ile işaretli dozun %14'ü idrarla atılır (radyoaktif madde ile işaretli dozun %2'sinden azı ana bileşiktir). Kararlı duruma, çoklu doz uygulamasının 7 ile 10.günlerini takiben ulaşılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar (18 yaşından küçüklerde)

İnvazif mantar enfeksiyonlarının tedavisi için NOXAFIL® 'in 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 konsantrasyonları (817ng/ml) ile benzer bulunmuştur. Benzer şekilde, profilaksi çalışmalarında, yaşları 13-17 olan 10 adolesanda NOXAFIL® 'in ortalama kararlı durum konsantrasyonları (C_{av}), yaşları 18 ve daha büyük olan yetişkinlerde ulaşılabilen C_{av}'la karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Cinsiyet

NOXAFIL® 'in 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_{max} ve EAA değerlerinde (sırasıyla %26 ve %29'luk) artışlar gözlenmiştir. Ancak, klinik etkinlik çalışmalarında, NOXAFIL® 'in güvenilirlik profili yaşlılarda ve gençlerde benzer bulunmuştur.

İrk

Siyah ırkta, beyaz ırka kıyasla NOXAFIL® 'in EAA ve C_{max} değerlerinde hafif bir azalma (%16) bulunmaktadır. Ancak, siyah ve beyaz ırklarda NOXAFIL® 'in güvenilirlik profili benzerdir.

Böbrek Yetmezliği

Tek doz uygulamayı takiben, hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinin (n=18, kreatinin klerensi (Cl_{cr}) ≥ 20 ml/ dk /1.73m²) NOXAFIL® 'in farmakokinetiği üzerinde hiç bir etkisi bulunmamaktadır; ve bu nedenle, doz ayarlaması gerekmemektedir. Ağır böbrek

yetmezliği olan kişilerde ($n=6$, $Cl_{cr} < 20\text{ml/dk} / 1.73 \text{ m}^2$), NOXAFIL®'in EAA değerleri diğer böbrek grupları ($< \%40 \text{ CV}$) ile karşılaştırıldığında büyük farklıklar göstermektedir [$> \%96 \text{ CV}$ (değişim katsayısı)]. Ancak NOXAFIL® böbrek yoluyla önemli miktarda elimine edilmediği için, ağır böbrek yetmezliğinin NOXAFIL®'in farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olması beklenmemekte; bu nedenle doz ayarlaması önerilmemektedir. NOXAFIL® hemodiyaliz ile uzaklaştırılmamaktadır.

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan az sayıdaki kişi ($n=12$) ile yapılan bir çalışmada, karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilacın yarı-ömürünün uzaması ile birlikte ilaca maruz kalmada artış saptanmıştır (karaciğer fonksiyonları normal olan kişilerde yarı-ömür 22.1 saat; hafif ,orta derece ve ağır yetmezlik gruplarında ise yarı-ömrüler 26.6; 35.3 ve 46.1 saat olarak saptanmıştır). Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kararlı durum EAA değerinde yaklaşık 2 kat artış bulunmuştur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda sınırlı farmakokinetik veriye dayalı olarak, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda uzamış yarı ömür ilaca maruz kalmayı artırabileceği için, bu hastalarda NOXAFIL® dikkatli kullanılmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Azol grubu diğer antifungal ajanlar ile gözlendiği gibi, NOXAFIL® 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 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 hiç 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, NOXAFIL® iskelet

değişikliklerine ve malformasyonlara, distosiye, gestasyon süresinin uzamasına, ortalama cenin boyutunun küçülmesine ve postnatal yaşam yeteneğinin azalmasına neden olmuştur. Tavşanlarda, NOXAFIL® terapötik dozlarda elde edilenden daha yüksek maruz kalma durumunda embriyotoksik olmuştur. Azol grubu diğer antifungal ajanlarda gözleendiği gibi, üreme üzerindeki bu etkilerin, steroidogenez üzerindeki tedaviyle ilişkili etkiye bağlı olduğu düşünülmüştür.

NOXAFIL® in-vivo ve in-vitro çalışmalarda genotoksik değildir. Karsinogenisite çalışmaları insanlar için özel riskler oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 80
Simetikon
Sodyum benzoat (E211)
Sodyum sitrat dihidrat
Sitrik asit monohidrat
Gliserol
Ksantan gamı
Sıvı glukoz
Titanyum dioksit (E 171)
Benzil alkol, propilen glikol ve yapay kiraz aroması
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf Ömrü

Açılmamış şişede :24 ay
Şişeyi ilk açış sonrası : 28 gün

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Dondurmayınız

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Polipropilen, plastik çocuk emniyetli, kapağı olan Tip IV 123ml'lik amber cam şişelerde ambalajlanacak. Her bir şişe 105 ml'lik etiket değeri olan ürün dolumu içermekte ve her bir şişe beraberinde polistiren yapımı 2.5 ve 5 ml'lik doz derecelemesi yapılmış ölçüm kaşığı bulundurmaktadır.

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

Geçerli olduğu takdirde kullanılmış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Schering –Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş.
Maya Plaza Yıldırım Oğuz Göker Cad.
34335 Akatlar - İSTANBUL
Tel : 00 90 212 350 68 00
Faks : 00 90 212 351 29 65

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

125/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ