

## 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.

2.0 mg/ml sodyum benzoat içerir.

0.6 mg/ml sodyum sitrat dihidrat içerir.

5.0 mg/ml benzil alkol içeren ve propilen glikol içeren yapay kiraz aroması #13174

100 mg/ml gliserol içerir.

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1

### 3.FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon.

Beyaz süspansiyon.

### 4.KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

NOXAFIL® yetişkinlerde (13 yaş ve üstünde) aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir

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

NOXAFIL® yetişkinlerde (18 yaş ve üstünde) aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir

- Amfoterisin B ile tedaviye refrakter ya da amfoterisin B'yi tolere edemeyen fusariozis hastalığı olan hastalarda;
- İtraconazol ile tedaviye refrakter ya da itraconazol'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;

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 13 yaş ve üzeri hastalardaki invazif aspergillozis ve kandidiazis 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:

##### Uygulama sıklığı ve süresi

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. NOXAFIL® yemeklerle veya 240 ml destekleyici besinlerle birlikte verilmelidir. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra 20 dakika içinde alınmalıdır.

**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, immünosupresyonun düzelmesine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.
Koksidiomikoz	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, immünosupresyonun düzelmesine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.
Orofarengeal Kandidiyazis	İlk gün yükleme dozu olarak günde bir defa 200 mg (5ml), bunu takiben 13 gün süreyle günde bir defa 100 mg (2.5 ml) uygulanır.

Refrakter Orofarengeal veya Özofageal Kandidiyazis	Günde iki defa 400 mg (10 ml). Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.
İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Profilaksisi	Günde 3 defa 200 mg (5ml) uygulanır. Tedavi süresi nötropenin veya immünosupresyonun 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 <sup>3</sup> 'ün üzerine çıktıktan sonra, 7 gün daha devam etmelidir.

Günlük 800 mg'ın üstündeki dozlar NOXAFIL'e maruz kalmayı arttırmaz.

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 yetmezliği

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

#### Karaciğer yetmezliği

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 ilacın yarılanma ömründe artış saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2 ).

#### Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve 13 yaş altındaki adolesanlarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Bu nedenle NOXAFIL® 'in 13 yaş altındaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2 ).

#### Geriyatrik popülasyon:

Klinik etkililik 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, alkalın fosfataz, total bilirubin seviyelerinde hafif ile orta derece yükselme ve /veya klinik hepatit) bildirilmiştir. Yükselen karaciğer fonksiyon testi değerleri genellikle tedavinin kesilmesi ile normale dönmektedir; bazı vakalarda tedaviye ara verilmeden de bu test değerleri normale dönmüştür. Nadiren, fatal olabilen daha şiddetli hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir. NOXAFIL® kısıtlı klinik deneyim ve posakonazol plazma seviyelerinin yükselme ihtimalinden dolayı ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

##### 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).

### Gastrointestinal fonksiyon bozukluğu

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

### Rifamisin içeren antibakteriyel ilaçlar (rifampisin, rifabutin), bazı antikonvülzanlar (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon) efavirenz 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 malabsorbsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün; benzil alkol, propilen glikol, sodyum benzoat ve sodyum sitrat dihidrat içermektedir. Kullanım yolu ve içerdiği miktarlar nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

### **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 p-glikoprotein (P-gp) dışı atım mekanizmasının substratıdır. Bu nedenle, inhibitör ajanlar (örn. verapamil, siklosporin, kinidin, klaritromisin, eritromisin vs.) veya indükleyici ajanlar (örn. rifampisin, rifabutin, bazı antikonvülzanlar vb.) sırasıyla NOXAFIL®'in plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilirler.

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

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

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

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

H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri: Simetidin (400 mg, günde iki defa) ile birlikte verildiğinde, muhtemelen gastrik asit üretiminde azalmaya bağlı olarak emilimin azalması nedeniyle NOXAFIL®'in (C<sub>maks</sub> ve EAA) plazma konsantrasyonları % 39 oranında azalmıştır. Hastaya sağlayacağı fayda riskten daha ağır basmadıkça NOXAFIL® ve simetidin'in birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

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

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

Alkol: Posakonazol ile alkol arasında etkileşime dair herhangi bir veri yoktur.

Bitkisel tıbbi ürünler: Posakonazol ile etkileşime dair herhangi bir veri yoktur.

Sigara kullanımı: Posakonazol ile sigara kullanımı arasında etkileşime dair herhangi bir veri yoktur.

NOXAFIL®'in Diğer Tıbbi Ürünlere Etkisi :

NOXAFIL® güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür. NOXAFIL® intravenöz yolla uygulanan CYP3A4 substratları ile eş zamanlı uygulanırken; örnekleri aşağıda takrolimusla, sirolimusla, atazanavirle ve midazolamla verildiği gibi, CYP3A4 substratına maruz kalınmasını büyük ölçüde artırabilir. Posakonazol, intravenöz yoldan CYP3A4 substratlarıyla eşzamanlı olarak dikkatle verilmelidir; CYP3A4 substratının dozunun azaltılması gerekebilir. 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. Sağlıklı gönüllülerdeki posakonazol maruziyetinin, aynı dozun verildiği hastalardakinden çok daha yüksek olduğunu gösteren, çeşitli etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Posakonazolün hastalardaki CYP3A4 substratları üzerine etkisi, sağlıklı gönüllülerde gözlenenenden daha az olabilir ve hastalardaki söz konusu etkinin, posakonazole maruz kalan hastalar arasında değişken olması beklenebilir. Besinlerin posakonazole maruz kalınması üzerinde büyük etkisi olduğundan; eşzamanlı olarak verilen posakonazolün CYP3A4 substratlarının plazma düzeyleri üzerindeki etkisi; besinlerle birlikte kesinlikle standardize edilmiş bir şekilde kullanılmadığı sürece, aynı hastada bile farklı olabilir (bkz bölüm 5.2).

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

Ergot Alkaloidleri: NOXAFIL<sup>®</sup> ergot alkaloidlerinin (ergotamin ve dihidroergotamin) plazma konsantrasyonlarını artırabilir, bu da ergotizme yol açabilir. Ergot alkaloidlerinin NOXAFIL<sup>®</sup> ile eşzamanlı olarak uygulanması kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3).

CYP3A4 Yoluyla Metabolize Olan HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri (örneğin simvastatin, lovastatin ve atorvastatin): NOXAFIL<sup>®</sup> CYP3A4 yoluyla metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin plazma seviyelerini önemli ölçüde artırabilir. NOXAFIL<sup>®</sup>’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<sup>®</sup> vinka alkaloidlerinin (örneğin vinkristin ve vinblastin) plazma konsantrasyonlarını artırarak nörotoksisteye neden olabilir. Bu nedenle, hasta için faydaları risklerinden daha ağır basmadıkça, NOXAFIL<sup>®</sup> ve vinka alkaloidlerinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. NOXAFIL<sup>®</sup> ve vinka alkaloidleri eşzamanlı uygulanırsa, vinka alkaloidlerinde doz ayarlaması yapılması önerilmektedir.

Rifabutin: NOXAFIL<sup>®</sup> rifabutinin C<sub>maks</sub> ve EAA değerlerini sırasıyla %31 ve %72 oranında artırmıştır. Hasta için faydaları risklerinden daha ağır basmadıkça, NOXAFIL<sup>®</sup> ve rifabutinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (rifabutinin NOXAFIL<sup>®</sup>’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.

Sirolimus: Oral posakonazolün tekrarlanan dozlar şeklinde (16 gün boyunca günde 2 defa 400 mg dozunda) verilmesi; sirolimusun (2 mg, tek doz) sağlıklı deneklerdeki C<sub>maks</sub> 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. Posakonazol, sirolimusla beraber kullanılmamalı ve mümkünse bundan sakınılmalıdır. 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, posakonazolle 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, eşzamanlı 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 sağlanması hedef alınmalı ve klinik belirtilerle semptomlara, laboratuvar değerlerine ve doku biyopsisi sonuçlarına dikkat edilmelidir.

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

Takrolimus: NOXAFIL® takrolimusun  $C_{maks}$  ve EAA (tek doz 0.05mg/kg vücut ağırlığı) değerlerini sırasıyla %121 ve % 358 oranında artırmıştır. Klinik etkililik 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.

HIV Proteaz İnhibitörleri: HIV proteaz inhibitörleri CYP3A4'ün substratları olduğu için, NOXAFIL® 'in bu antiretroviral ajanların plazma seviyelerini artırması beklenmektedir. Sağlıklı deneklere 7 gün boyunca günde iki defa 400 mg posakonazolün, günde bir defa 300 mg atazanavirle eşzamanlı olarak verilmesini takiben atazanavirin  $C_{maks}$  ve EAA değerleri, sırasıyla ortalama 2.6 kat ve 3.7 kat (1,2-26 kat arasında) artmıştır. Sağlıklı gönüllülere oral posakonazolün (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 artırmıştır. Hastalar NOXAFIL® ve CYP3A4'ün substratları olan antiretroviral ajanların eşzamanlı 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 diğer bir çalışmada tekrarlanan (7 gün boyunca günde 2 defa 200 mg) oral posakonazol tedavisi, tek bir doz şeklinde verilen 0.4 mg intravenöz midazolamın  $C_{maks}$  ve EAA değerlerini; sırasıyla ortalama 1.3 ve 4.6 kat artırmıştır; 7 gün boyunca günde 2 defa 400 mg pozakonazol ise intravenöz midazolamın  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinin sırasıyla ortalama 1.6 kat ve 6.2 kat artmasına neden olmuştur. Her iki posakonazol dozu da 2 miligramlık tek bir doz şeklinde verilen oral midazolamın  $C_{maks}$  ve EAA değerlerini, sırasıyla 2.2 ve 4.5 kat yükseltmiştir. Ayrıca, 200 mg veya 400 mg oral posakonazol, beraber verildiği midazolamın ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrünü, ortalama 3-4 saatten 8-10 saate uzatmıştır. 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 blokörleri (örneğin diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin): NOXAFIL® ile birlikte eşzamanlı kullanımı sırasında kalsiyum kanal blokörlerine bağlı toksisite ve istenmeyen etkilerin sık aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri için doz ayarlaması gerekebilir.

Digoksin : Diğer azollerin digoksinle birlikte uygulanmasının, digoksin seviyelerinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, 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)

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

### Gebelik Dönemi

NOXAFİL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (Bölüm 5.3'e bakınız.)

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

### Laktasyon dönemi

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

Erkek sıçanlarda 180 mg/kg'a kadar dozlarda (sağlıklı gönüllülerde kararlı durum plazma konsantrasyonlarına dayanarak 400 mg BID rejiminin 1.7 katı) veya dişi sıçanlarda 45 mg/kg dozda (400 mg BID rejiminin 2.2 katı) posakonazol fertilite üzerinde herhangi bir etkiye yol açmamıştır. İnsanlarda posakonazolün etkisini değerlendiren herhangi bir klinik deneyim mevcut değildir.

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NOXAFİL®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Posakonazolün araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Posakonazol kullanımı sırasında, araç veya makine kullanma becerisini etkileyebilen belirli istenmeyen reaksiyonlar bildirildiğinden (örn., baş dönmesi, uyku hali vs.) dikkatli olunmalıdır.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

NOXAFİL® uygulanan 2400 kişide gözlemlenen tedavi ile ilişkili istenmeyen etkiler aşağıda gösterilmiştir. 172 hastaya 6 ay ve daha uzun süreyle NOXAFİL® tedavisi uygulanmış; bunların 58'i 12 ay ve daha fazla süre ile NOXAFİL® tedavisi almıştır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ve  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ve  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ) ve bilinmeyen (mevcut olan verilere göre sıklık tahmini yapılamayan) şeklindedir.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın:	Nötropeni
Yaygın olmayan:	Trombositopeni, lökopeni, anemi, eozinofili, lenfadenopati
Seyrek :	Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, koagülasyon bozukluğu, spesifik olarak tanımlanmamış hemoraji

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın :	Alerjik reaksiyon
Seyrek:	Aşırı duyarlık reaksiyonu

### **Endokrin hastalıklar**

Seyrek :	Adrenal yetmezlik, gonadotropinlerin azalması
----------	---

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın:	Elektrolit dengesizliği, anoreksi
Yaygın olmayan:	Hiperglisemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek:	Psikoz, depresyon
Bilinmiyor:	Konfüzyon hali

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın:	Parestezi, baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı, konvülziyon,
Yaygın olmayan:	Nöropati, hipoestezi, tremor
Seyrek:	Serebrovasküler travma senkop, ensefalopati, periferik nöropati

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan:	Bulanık görme
Seyrek:	Diplopi, skotom

### **Kulak ve iç kulak sistemi hastalıkları**

Seyrek:	İşitme 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:

Pulmoner emboli, derin ven trombozu

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar**

Seyrek:

Pulmoner hipertansiyon, interstisyel pnömoni, pnömonit (Akciğerlerin enfeksiyon olsun olmasın genel iltihabi durumu)

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın:

Kusma, bulantı, karın ağrısı, diyare, dispepsi, ağız kuruluğu, gaz

Yaygın olmayan:

Pankreatit

Seyrek:

Gastrointestinal kanalda kanama, ileus

**Hepatobilier hastalıklar**

Yaygın:

Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, bilirubin, alkalın fosfataz, GGT'yi içeren)

Yaygın olmayan:

Hepatosellüler hasar, hepatit, sarılık, hepatomegali,

Seyrek:

Karaciğer yetmezliği, kolestatik hepatit, kolestaz, hepatosplenomegali, karaciğer hassasiyeti, asteriks (flapping tremor; belirgin seyirme hareketleri)

**Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Yaygın:

Döküntü

Yaygın olmayan:

Ağızda ülserasyon, alopesi

Seyrek:

Steven Johnson sendromu, vesiküler döküntü

**Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Sırt ağrısı

### **Böbrek ve idrar yolu sistem hastalıkları**

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

Seyrek: Renal tübüler asidoz, interstisyel nefrit

### **Meme ve üreme sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Menstruasyon bozuklukları

Seyrek: Meme ağrısı

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ateş, asteni, yorgunluk

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

Seyrek: Dilde ödem, yüzde ödem

### **Laboratuvar bulguları**

Yaygın olmayan: Değişen ilaç düzeyleri

§: Bölüm 4.4'e bakınız.

### **Hepatobilyer bozukluklar**

Pazarlama sonrası izleme sırasında fatal olabilen, ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir (bkz bölüm 4.4).

## **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 uzaklaştırılamamaktadır. Posakonazol ile doz aşımı durumunda kullanılabilir herhangi bir özel tedavi yoktur. Destekleyici bakım düşünülebilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

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

#### Etki Mekanizması:

NOXAFIL<sup>®</sup> ergosterol biyosentezinde temel basamağı katalize eden lanosterol 14-alfa-demetilaz (CYP51) enzimini inhibe eder. Ergosterol mantar hücre zarının zorunlu bir bileşenidir. Ergosterolde azalma ile birlikte metillenmiş sterol ara maddelerinin birikimi mantar hücresinin büyümesinin inhibisyonu ve/veya hücre ölümüyle sonuçlanır.

#### Mikrobiyoloji:

NOXAFIL<sup>®</sup> 'in aşağıdaki mikroorganizmalara karşı *in vitro* ortamda etkili olduğu gösterilmiştir:

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

#### Direnç:

NOXAFIL<sup>®</sup> 'e karşı duyarlılığı azalan klinik izolatlar tanımlanmıştır. En önemli direnç mekanizması hedef protein, CYP 51'deki değişikliklerin olmasıdır.

#### 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

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

#### Diğer antifungal ajanlarla kombinasyon:

Antifungal kombinasyon tedavilerinin kullanılmasının ne NOXAFIL<sup>®</sup> 'in ne de diğer tedavilerin etkinliğini azaltmayacağı düşünülmeyle birlikte, halihazırda kombinasyon tedavisinin ek bir fayda sağladığına dair herhangi bir klinik kanıt yoktur.

#### Farmakokinetik / Farmakodinamik İlişkiler :

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

#### Klinik Deneyim

##### İnvazif Aspergilloz

Oral yolla bölünmüş dozlarda günde 800 mg olarak uygulanan NOXAFIL<sup>®</sup> , refrakter invazif Aspergilloz hastalığında amfoterisin B (lipozomal formülasyonlar da dahil) veya itrakonazol

ya da bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda değerlendirilmiştir. Klinik sonuçlar, bir önceki çalışmalardaki, retrospektif kayıtlardan elde edilen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu kontrol grubu hemen hemen aynı zaman dilimi içinde ve aynı merkezlerde mevcut olan tedaviyi alan ve NOXAFIL® ile tedavi edilen 86 hastayı içermektedir. Aspergilloz vakalarının çoğunun hem NOXAFIL® 'le tedavi edilen grupta (%88) hem de kontrol grubunda (%79) önceki tedaviye refrakter olduğu düşünülmüştür.

Tablo 2'de gösterildiği gibi, tedavi sonunda başarılı yanıt (tam veya kısmi iyileşme), dış kontrol grubunda % 26 (22/86) olmasına karşılık, NOXAFIL® 'le tedavi edilen hastalarda %42 (45/107) olarak bulunmuştur. Ancak, bu prospektif, randomize kontrollü bir çalışma değildir ve bu nedenle kontrol grubu ile yapılan tüm karşılaştırmalara temkinli yaklaşılmalıdır.

**Tablo 2 .** Bir önceki çalışmalardaki, retrospektif kayıtlardan elde edilen kontrol grubuna kıyasla, invazif aspergilloz tedavisi sonunda NOXAFIL®'in genel etkinliği

Türlere göre başarı	NOXAFIL®		Kontrol Grubu	
<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.*: Fusaryozis tanısı kesin veya olası olan 24 hastadan 11'i başarı ile tedavi edilmişlerdir.

Kromoblastomikoz/Miçetoma: 11 hastadan 9'u başarı ile tedavi edilmişlerdir.

Koksidioidomikoz: 16 hastadan 11'i başarı ile tedavi edilmişlerdir

**Azole-duyarlı Orofarengeal Kandidiyazis Tedavisi :**

Azole duyarlı orofarengeal kandidiyazis (çalışmaya alınan hastaların çoğunda başlangıçta *C.Albicans* izole edilmiştir) olan HIV enfeksiyonlu hastalarda yürütülen randomize, kontrollü bir çalışmada: NOXAFIL®' in tedavinin 14. gününde (sırasıyla %91.7, 155/169'a karşı %92.5, 148/160) ve ayrıca tedavi bitiminden 4 hafta sonra (sırasıyla %68.5, 98/143'e karşı %61.8 , 84/125) klinik başarı oranları bakımından flukonazol ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir. 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.

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

İnvazif mantar enfeksiyonu gelişimi açısından yüksek risk altındaki hastalarla iki randomize kontrollü profilaksi çalışması yapılmıştır. Bunlardan biri (Çalışma 316) graft-konak uyumsuzluğu hastalığı (GVHD) olan, allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalarda, diğeri ise akut miyeloid lösemi veya miyelodiplastik sendromları olan nötropenik hastalarda yapılmıştır.

Çalışma 316'ya 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.

Ortalama tedavi süresi NOXAFIL® 'le 29 gün, flukonazol/itakonazol ile 25 gündü.

Her iki profilaksi çalışmasında da, en sık atak yapan enfeksiyon aspergillozdu.

**Tablo 3** İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının profilaksisine yönelik olarak yapılan klinik çalışmalarının sonuçları

Çalışma	NOXAFIL®	Kontrol <sup>a</sup>	p-Değeri
<b>Kanıtlanmış / Olası İnvazif Mantar Enfeksiyonlu Hastaların Oranı ( %)</b>			
1899 <sup>d</sup>	7/304 (2)	25/298 (8)	0.0009
316 <sup>e</sup>	7/291(2)	22/288 (8)	0.0038
<b>Kanıtlanmış/Olası Aspergilloz Enfeksiyonlu Hastaların Oranı (%)</b>			
1899 <sup>d</sup>	2/304 (1)	20/298 (7)	
316 <sup>e</sup>	3/291 (1)	17/288 (6)	

flukonazol (FLU), itrakonazol (ITZ), posakonazol (POS)

a: flukonazol / itrakonazol (1899) ; flukonazol (316)

d: Tüm randomize

e: Tüm tedavi edilmiş

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

Bu sağkalım yararı, tüm nedenlere bağlı ölüm (p=0.0354) hem de invazif mantar enfeksiyonlarıyla ilişkili ölümlerde (p= 0.0209) saptanmıştır.

Çalışma 316'da; genel mortalite her iki grupta da benzer bulunmuştur (POS ,%25 ;FLU, %28); ancak NOXAFIL® (4/301) alanlarda invazif mantar enfeksiyonları ile ilişkili ölümlerin sayısı kontrole kıyasla daha azdı (12/299, P=0.0413)

**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, güvenilirlik 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 güvenilirlik profili, yetişkinlerde gözlenen güvenilirlik profiline benzerlik göstermektedir. Bu 10 pediyatrik hastadan elde edilen farmakokinetik verilere dayalı olarak, farmakokinetik profil, 18 yaş ve üstündeki hastaların profiline benzer görünmektedir.

13 yaş altındaki pediyatrik hastalarda güvenilirlik ve etkililik henüz belirlenmemiştir.

**Elektrokardiyogram değerlendirmesi :**

QTc (Fridericia) aralığında başlangıca kıyasla klinik olarak anlamlı herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim :

NOXAFIL<sup>®</sup> tok hastalarda ortalama  $t_{maks}$ 'ı 3 saat olacak şekilde emilir. 800 mg'a kadar yüksek yağ içeren diyetle beraber tekli ve çoklu dozlar uygulandıktan sonra posakonazolün farmakokinetiği doğrusaldır. Sağlıklı gönüllülere ve hastalara günlük 800 mg'ın üstünde dozlar uygulandığında, ilaca maruz kalmada artış gözlenmemiştir. Açlık durumunda ise, 200 mg'ın üzerindeki dozlara oranla EAA daha az artmıştır. Sağlıklı gönüllülerde açlık durumunda, günlük toplam dozun (800mg) günde iki kez 400 mg şeklinde uygulanması ile günde dört kez 200 mg şeklinde uygulanması karşılaştırıldığında, günde dört kez uygulamanın NOXAFIL<sup>®</sup> e maruz kalmayı 2.6 kat artırdığı gözlenmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yiyeceklerin oral emilim üzerindeki etkileri

Posakonazolün emilimi, posakonazol 400 mg (QD) yüksek oranda yağ (~50 gram yağ) içeren bir öğünün tüketilmesi sırasında ve hemen sonrasında uygulandığında öğün öncesinde uygulamaya kıyasla anlamlı düzeyde artmış ve  $C_{maks}$  ve EAA sırasıyla %330 ve %360 oranında yükselmiştir. Açken uygulamaya kıyasla posakonazolün EAA değeri, posakonazol yüksek oranda yağ (~50 gram yağ) içeren bir öğün ile uygulandığında 4 kat daha yüksek ve yağ içermeyen bir öğün veya besin takviyesi (14 gram yağ alımı) sırasında uygulandığında yaklaşık 2.6 kat daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon :

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

#### Atılım:

NOXAFIL<sup>®</sup> 'in eliminasyonu yavaştır ve ortalama yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) 35 saat (20 ile 66 saat arasında)'tir.  $C^{14}$ -posakonazolün verilmesinden sonra, en fazla feçesle (radyoaktivite işaretli dozun %77'si) atılır. Major komponent ana bileşik olarak (%66) 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.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

NOXAFIL<sup>®</sup> 'in farmakokinetiği, fazla miktarda yağ içeren yiyeceklerle birlikte alındığında 800 mg'a kadar tek ve çoklu doz uygulamasını takiben doğrusaldır.

### Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar (18 yaşından küçüklerde)

İnvazif mantar enfeksiyonlarının tedavisi için NOXAFIL<sup>®</sup> '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. 8 yaşından küçük çocuklardan elde edilen farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Benzer şekilde, profilaksi çalışmalarında, yaşları 13-17 olan 10 adolesanda NOXAFIL®'in ortalama kararlı durum konsantrasyonları, yaşları 18 ve daha büyük olan yetişkinlerde ulaşılabilen konsantrasyonlarla karşılaştırılabilir bulunmuştur.

#### Cinsiyet

NOXAFIL®'in farmakokinetik özellikleri erkekler ve kadınlarda karşılaştırılabilir düzeydedir. Cinsiyete bağlı olarak da doz ayarlaması gerekmez.

#### Yaşlılarda (65 yaş ve üstü)

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

#### İrk

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

#### Böbrek Yetmezliği

Tek doz uygulamayı takiben, hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinin (n=18, kreatinin klerensi (n=18,  $Cl_{cr} \geq 20$  ml/dk /1.73m<sup>2</sup>) NOXAFIL®'in farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır; ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmemektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan kişilerde (n=6,  $Cl_{cr} < 20$ ml/dk /1.73 m<sup>2</sup>), NOXAFIL®'in maruz kalımı diğer böbrek grupları ile karşılaştırıldığında (<%40 varyasyon katsayısı) büyük farklıklar göstermektedir [> %96 varyasyon 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

400 mg posakonazolün tekli bir oral dozu hafif (Child-Pugh sınıf A), orta (Child-Pugh sınıf B) veya ciddi (Child-Pugh sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulandığında ortalama EAA, karaciğer fonksiyonu normal kişilerden oluşan eşleştirilmiş kontrole kıyasla 1.3 -1.6 kat daha yüksek bulunmuştur. Serbest konsantrasyonlar ölçülmemiştir ve serbest posakonazole maruz kalım artışının toplam EAA'da gözlenen %60 artıştan daha fazla olabileceği dışlanamaz. Bu gruplarda eliminasyon yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) yaklaşık 27 saatten ~43 saate uzamıştır. Hafiften ciddiye kadar derecelerde karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmez ancak daha yüksek plazma düzeyleri potansiyeli nedeniyle dikkatli olunması önerilir.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Azol grubu diğer antifungal ajanlar ile gözleendiği 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 bezin fonksiyonunu baskılayıcı etkiler gözlenmiştir.

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

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

İnsanlarda terapötik dozlarda elde edilen maruz kalmalardan 4.6 kat daha fazla sistemik maruz kalmaya uğrayan maymunlarda yapılan bir tekrarlanan doz güvenlilik farmakoloji çalışmasında, elektrokardiyogramda QT ve QTc aralıklarını da içeren herhangi bir etki görülmemiştir. Terapötik olarak ulaşılandan 1.4 kat daha yüksek sistemik maruz kalmalara uğrayan sıçanlarda yapılan bir tekrarlanan doz güvenlilik farmakoloji çalışmasında, ekokardiyogramda kardiyak dekompanseasyona ilişkin bir bulgu ortaya çıkmamıştır.

Terapötik dozlarla ulaşılandan 1.4 kat ve 4.6 kat daha yüksek sistemik maruz kalmaya uğrayan sıçanlar ve maymunlarda, artmış sistolik ve arteriyel kan basınçları (29 mm Hg'ye kadar) saptanmıştır.

Sıçanlarda üreme, perinatal ve postnatal gelişim çalışmaları yapılmıştır. İnsanlarda ulaşılan terapötik dozlardan daha düşük maruz kalma değerlerinde, 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 herhangi bir özel tehlikeye işaret etmemiştir.

Erkek sıçanlarda 180 mg/kg'a kadar dozlarda (sağlıklı gönüllülerde kararlı durum plazma konsantrasyonlarına dayanarak 400 mg BID rejiminin 1.7 katı) veya dişi sıçanlarda 45 mg/kg dozda (400 mg BID rejiminin 2.2 katı) posakonazol fertilité üzerinde herhangi bir etkiye yol açmamıştır. İnsanlarda posakonazolün etkisini değerlendiren herhangi bir klinik deneyim mevcut değildir.

## 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 ve propilen glikol içeren yapay kiraz aroması  
Saf su

## **6.2 Geçimsizlikler**

Yeterli veri yoktur.

## **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 ambalajlanacaktır. 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 ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri  
No:127 B Blok Kat:8  
Esentepe 34394 İSTANBUL  
Tel: (0212) 336 10 00  
Fax: (0212) 215 27 33

## **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**