KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
FUGAFYL 100 mg gastro rezistan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ
Her bir gastro rezistan tablet
Etkin madde:
Posakonazol…….100 mg
Yardımcı maddeler:
Kroskarmelloz sodyum……25 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Gastro rezistan tablet
Sarı renkli, oblong, bikonveks gastro rezistan tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
FUGAFYL gastro rezistan tablet yetişkin hastalarda aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir:

- İnvazif asperjiloz

FUGAFYL gastro rezistan tablet 40 kilogramdan fazla 2 yaşından büyük pediyatrik hastalarda ve yetişkin hastalarda aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1):

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

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

FUGAFYL gastro rezistan tablet 40 kilogramdan fazla 2 yaşından büyük pediyatrik hastalarda ve yetişkinlerde aşağıdaki 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 immünsupresif tedavi alan hematopoetik kök hücre transplantı (HSCT) alıcısı olan hastalarda.

Orofaringeal kandidiyazda kullanımı için bkz. FUGAFYL Oral Süspansiyon'un Kısa Ürün Bilgisi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, mantar enfeksiyonlarının tedavisinde veya posakonazolün profilaktik olarak endike olduğu yüksek riskli hastaların destekleyici tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

FUGAFYL tablet ve FUGAFYL oral süspansiyon arasında değişiklik yapılmaması

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

FUGAFYL, 40 mg/mL oral süspansiyon formunda da mevcuttur. Posakonazol tablet hem tokluk hem de açlık koşulları altında posakonazol oral süspansiyondan daha yüksek plazma ilaç maruziyetleri sağlamaktadır. Bu nedenle tabletler, plazma konsantrasyonlarını optimize etmek için oral süspansiyon yerine tercih edilen formülasyondur.

40 kilogramdan fazla 2 yaşından büyük pediyatrik hastalarda ve yetişkinlerde önerilen doz Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Endikasyona göre 40 kilogramdan fazla 2 yaşından büyük pediyatrik hastalarda ve yetişkinlerde önerilen doz

Endikasyon	**Doz ve Tedavi Süresi (bkz Bölüm 5.2)**
İnvazif asperjiloz tedavisi (sadece yetişkinler için)	İlk gün günde iki kez 300 mg (üç tane 100 mg tablet veya 300 mg infüzyonluk konsantre çözelti) yükleme dozu, ardından günde bir kez 300 mg (üç tane 100 mg tablet veya 300 mg infüzyonluk konsantre çözelti).

	Her bir tablet dozu, gıda alımına bakılmaksızın alınabilir. Önerilen toplam tedavi süresi 6-12 haftadır. Klinik olarak endike olduğunda intravenöz ve oral uygulama arasında geçiş yapmak uygundur.
Refrakter İnvazif Mantar Enfeksiyonları (IFI)/İnvazif Mantar Enfeksiyonu olan ve başlangıç tedavisini tolere edemeyen	İlk gün yükleme dozu olarak günde iki defa 300 mg (üç tane 100 mg tablet), bunu takiben günde bir defa 300 mg doz (üç tane 100 mg tablet). Her doz gıda alımından bağımsız olarak alınabilir. Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine, immünosupresyonun düzelmesine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.
İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Profilaksisi	İlk gün yükleme dozu olarak günde iki defa 300 mg (üç tane 100 mg tablet), bunu takiben günde bir defa 300 mg doz (üç tane 100 mg tablet). Her doz gıda alımından bağımsız olarak alınabilir. Tedavi süresi nötropeninin veya immünosupresyonun iyileşmesi esasına dayanır. Akut myeloid lösemi veya miyelodisplastik sendromlu hastalarda FUGAFYL ile profilaksi, beklenen nötropeni başlangıcından günler önce başlamalı ve nötrofil sayısı 500 hücre/mm^3'ün üzerine çıktıktan sonra, 7 gün daha devam etmelidir.

Uygulama şekli:
Ağız yolu ile kullanılır.
Önerilen doz Tablo 1'de gösterilmiştir.

FUGAFYL gastro rezistan tablet oral kullanım içindir. Tabletler yiyecek ile birlikte veya tek başına alınabilir (bkz. Bölüm 5.2). Tabletler bütün olarak su ile yutulmalı ve ezilmemeli, çiğnenmemeli ve kırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliğinin posakonazolün farmakokinetiği üzerinde etkisi olması beklenmemekte ve herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Maruz kalma değişkenliği nedeniyle şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar, ani mantar enfeksiyonları için yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

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

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

Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik hastalar ile genç hastalar arasında güvenlilik açısından genel bir fark gözlenmemiştir; bu nedenle geriatrik hastalarda dozaj ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, Bölüm 6.1'de belirtilen herhangi bir yardımcı madde bileşenine karşı aşırı duyarlılık.
- Ergot alkaloidleriyle birlikte eş zamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5).
- CYP3A4 substratları olan terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozid, halofantrin veya kinidin ile birlikte eş zamanlı 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 eş zamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5)
- Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastalarında venetoklaksın başlangıç ve doz titrasyon fazı sırasında birlikte uygulama (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Karaciğer toksisitesi:
Posakonazol ile tedavi sırasında karaciğer reaksiyonları (örn. ALT, AST, alkalin fosfataz, total bilirubin seviyelerinde hafif ile orta derece yükselme ve /veya klinik hepatit) bildirilmiştir. Yükselen karaciğer fonksiyon testi değerleri genellikle tedavinin kesilmesi ile normale dönmektedir; bazı vakalarda tedaviye ara verilmeden de bu test değerleri normale dönmüştür. Nadiren, fatal olabilen daha şiddetli hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir. Posakonazol kısıtlı

klinik deneyim ve posakonazol plazma seviyelerinin yükselme ihtimalinden dolayı karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

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

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

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

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

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

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

Vinkristin toksisitesi
Posakonazol de dahil olmak üzere, azol antifungallerinin vinkristinle eş zamanlı uygulanması, nörotoksisite ve nöbetler, periferik nöropati, uygunsuz antidiüretik hormon sekresyon sendromu ve paralitik ileus gibi diğer ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

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

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

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

Plazma maruziyeti
Posakonazol tablet uygulaması ardından posakonazol plazma konsantrasyonları, genel olarak posakonazol oral süspansiyon ile elde edilen konsantrasyonlara göre daha yüksektir. Posakonazol tablet uygulaması ardından posakonazol plazma konsantrasyonları bazı hastalarda zamanla yükselebilir (bkz. Bölüm 5.2).

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.

Fotosensitivite reaksiyonu
Posakonazol fotosensitivite reaksiyonu riskini artırabilir. Hastalara, tedavi sırasında koruyucu giysi ve yüksek güneş koruma faktörü (SPF) içeren güneş kremi gibi yeterli koruma olmadan güneşe maruz kalmaktan kaçınmaları önerilmelidir.

Yardımcı maddeler:
Sodyum
Bu tıbbi ürün tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin posakonazol üzerindeki etkileri:
Posakonazol UDP glukuronidasyon (faz 2 enzimleri) yoluyla metabolize olur ve p-glikoprotein (P-gp) dışa atım mekanizmasının substratıdır. Bu nedenle, bu klirens yolaklarının inhibitör ajanları (örn. verapamil, siklosporin, kinidin, klaritromisin, eritromisin vs.) veya indükleyici

ajanları (örn. rifampisin, rifabutin, bazı antikonvülsanlar vb.) sırasıyla posakonazolün plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilirler.

Rifabutin
Rifabutin (günde tek doz 300 mg), posakonazolün C_{maks} (maksimum plazma konsantrasyonu) ve EAA (plazma konsantrasyonu - zaman eğrisinin altında kalan alan) değerlerini sırasıyla %57 ve %51'e düşürmüştür. Hastaya sağlayacağı fayda riskten daha ağır basmadıkça posakonazolü rifabutin ve benzer indükleyici ajanlar (örn. rifampisin) ile birlikte kullanmaktan kaçınılmalıdır. Posakonazolün rifabutin'in plazma düzeyleri üzerine olan etkileri için aşağıdaki bilgilere de bakınız.

Flukloksasilin
Flukloksasilin (bir CYP450 indükleyici) plazma posakonazol konsantrasyonlarını azaltabilir. Posakonazol ve flukloksasilinin eş zamanlı kullanımı, hastaya sağlayacağı faydanın riskten daha fazla olmadığı sürece önlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

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

H_2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri:
Posakonazol tablet, antasidler, H2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri birlikte kullanıldığında klinik olarak ilişkili etkiler gözlenmemiştir. Posakonazol tablet, antasidler, H2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri birlikte kullanıldığında doz ayarlaması gerekmemektedir.

Posakonazolün Diğer Tıbbi Ürünlere Etkisi:
Posakonazol güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür. Posakonazol, CYP3A4 substratları ile eş zamanlı uygulanırken; örnekleri aşağıda takrolimusla, sirolimusla, atazanavirle ve midazolamla verildiği gibi, CYP3A4 substratına maruz kalınmasını büyük ölçüde artırabilir. Posakonazol, intravenöz yoldan CYP3A4 subtratlarıyla eş zamanlı olarak dikkatle verilmelidir; CYP3A4 substratının dozunun azaltılması gerekebilir. Eğer Posakonazol oral yolla uygulanan bir CYP3A4 substratı ile birlikte eş zamanlı uygulanırsa, bu durum CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonlarında kabul edilemez istenmeyen etkilere neden olan bir artışa neden olabilir, bu nedenle CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonları veya istenmeyen etkiler yakından izlenmeli ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Sağlıklı gönüllülerdeki posakonazol maruziyetinin, aynı dozun verildiği hastalardakinden çok daha yüksek olduğunu gösteren, çeşitli etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Posakonazolün hastalardaki CYP3A4 substratları üzerine etkisi, sağlıklı gönüllülerde gözlenenden daha az olabilir ve hastalardaki söz konusu etkinin, posakonazole maruz kalan hastalar arasında değişken olması beklenebilir. Eş zamanlı olarak verilen posakonazolün CYP3A4 substratlarının plazma düzeyleri üzerindeki etkisi aynı hastada bile farklı olabilir.

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

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

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

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

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

Sirolimus
Posakonazol oral süspansiyonun tekrarlanan dozlar şeklinde (16 gün boyunca günde 2 defa 400 mg dozunda) verilmesi; sirolimusun (2 mg, tek doz) sağlıklı gönüllülerdeki C_{maks} ve EAA değerlerini, sırasıyla ortalama 6,7 kat ve 8,9 kat (3,1 – 17,5 kat arasında) artırmıştır. Posakonazol ile beraber kullanılan sirolimusun hastalardaki etkisi bilinmemekte; ancak hastalardaki posakonazole maruz kalınmasının değişken olması nedeniyle, bu etkinin de değişken olması beklenmektedir. Posakonazolün sirolimus ile birlikte uygulanması önerilmemektedir ve mümkün olduğunca bundan kaçınılmalıdır. Eğer mümkün değilse, sirulimus 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 gore ayarlanmalıdır. Sirolimusun doz-öncesi konsantrasyonlarıyla EAA değeri arasındaki ilişkinin, eş zamanlı olarak posakonazol verildiğinde değiştiğine dikkat etmek gerekir. Sonuç olarak sirolimusun doz-öncesi konsantrasyonlarının alışıldık terapötik sınırların altına düşmesi, tedavinin yetersiz kalmasına neden olabilir. Bu nedenle sirolimus dozlarının; alışıldık terapötik sınırların altına düşmeyecek konsantrasyonları sağlaması hedef alınmalı ve klinik belirtilerle semptomlara, laboratuvar değerlerine ve doku biyopsisi sonuçlarına dikkat edilmelidir.

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

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

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

HIV Proteaz İnhibitörleri
HIV proteaz inhibitörleri CYP3A4'ün substratları olduğu için, posakonazolün bu antiretroviral ajanların plazma seviyelerini artırması beklenmektedir. Sağlıklı gönüllülerde 7 gün boyunca günde iki defa 400 mg posakonazol oral süspansiyonun, günde bir defa 300 mg atazanavirle eş zamanlı olarak verilmesini takiben atazanavirin C_{maks} ve EAA değerleri, sırasıyla ortalama 2,6 kat ve 3,7 kat (1,2-26 kat arasında) artmıştır. Sağlıklı gönüllülere posakonazol oral süspansiyonun (7 gün süreyle günde iki kez 400 mg) tekrarlı dozlar şeklinde, atazanavir ve ritonavir ile birlikte güçlendirilmiş rejim şeklinde uygulanması (7 gün boyunca günde bir kez 300 mg atazanavir + ritonavir 100 mg) atazanavirin C_{maks} ve EAA değerlerini daha düşük oranda, sırasıyla ortalama 1,5 kat ve 2,5 kat (0,9-4,1 kat arasında) artırmıştır. Posakonazolün artazanavir veya atazanavir ile ritonavir tedavisine ilave edilmesi, plazma bilirubin seviyelerinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar posakonazol ve CYP3A4'ün substratları olan antiretroviral ajanların eş zamanlı olarak uygulanması sırasında oluşabilecek herhangi bir toksisite ve istenmeyen olaylar yönünden sık aralıklarla dikkatle izlenmelidir.

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

CYP3A4 yoluyla metabolize olan kalsiyum kanal blokörleri (örn. diltiazem, verapamil, nifedipin, nizoldipin)
Posakonazol ile birlikte eş zamanlı kullanımı sırasında kalsiyum kanal blokörlerine bağlı toksisite ve istenmeyen etkilerin sık aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri için doz ayarlaması gerekebilir.

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Yalnızca yetişkinlerde etkileşim çalışmaları yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel Tavsiye
Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemlerini kullanmak durumundadır. FUGAFYL oral kontraseptiflerle etkileşime girer. Bu nedenle, tedavi süresince etkili ve güvenilir başka bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

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

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

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

Üreme yeteneği/Fertilite
Erkek sıçanlarda 180 mg/kg'a kadar dozlarda (insanda kararlı hal plazma konsantrasyonlarına dayanarak 300 mg dozda elde edilen maruziyetin 3,4 katı) veya dişi sıçanlarda 45 mg/kg dozda (insanda kararlı hal plazma konsantrasyonlarına dayanarak 300 mg dozda elde edilen maruziyetin 2,6 katı) posakonazol fertilite üzerinde herhangi bir etkiye yol açmamıştır. İnsanlarda posakonazolün etkisini değerlendiren herhangi bir klinik deneyim mevcut değildir.

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

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profilinin özeti
Güvenlilik verileri temelde oral süspansiyonla yapılan çalışmalardan gelmektedir.

Posakonazol oral süspansiyonunun güvenliliği, klinik çalışmalara dahil edilen >2.400 hastada ve sağlıklı gönüllüde pazarlama sonrası deneyime dayanılarak değerlendirilmiştir. En sık bildirilen ciddi ilgili advers reaksiyonlar bulantı, kusma, ishal, pireksi ve bilirubin artışıdır.

Posakonazol tablet
Posakonazol tabletin güvenliliği, bir antifungal profilaksi klinik çalışmasına kayıtlı 104 sağlıklı gönüllü ve 230 hastada değerlendirilmiştir.

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve posakonazol tabletin güvenliliği, aspergillozla ilgili bir klinik çalışmaya katılan 288 hastada değerlendirilmiştir; 161 hastaya infüzyonluk konsantre çözelti ve 127 hastaya tablet formülasyonu verilmiştir.

Tablet formülasyonu, AML ve MDS hastalarında ve sadece HSCT geçiren ve Graft versus Host Hastalığı (GVHD) riski olan hastalarda araştırılmıştır. Tablete maksimum maruziyet süresi, oral süspansiyondan daha kısadır. Tabletin plazma maruziyeti oral süspansiyona göre gözlenenden daha yüksektir.

Posakonazol tabletin güvenliliği pivotal klinik çalışmaya katılan 230 hastada incelenmiştir. Hastalar antifungal profilaksisi olarak uygulanan posakonazol tablet üzerinde yapılan komparatif olmayan bir farmakokinetik ve güvenlilik çalışmasında kaydedilmiştir. Hastaların,

hematolojik malignite, kemoterapi sonrası nötropeni, GVHD ve HSCT sonrası dahil altta yatan sebepler ile bağışıklığı zayıflamıştır. Posakonazol tedavisi 28 günlük medyan süresince uygulanmıştır. Yirmi hastaya 200 mg günlük doz ve 210 hastaya 300 mg günlük doz (her bir kohortta 1.günde günde iki kere dozlamanın ardından) verilmiştir.

Posakonazol tabletin ve infüzyonluk konsantre çözeltinin güvenliliği, invazif aspergilloz tedavisine ilişkin kontrollü bir çalışmada da araştırılmıştır. İnvazif aspergilloz tedavisinin maksimum süresi, kurtarma tedavisi için oral süspansiyon ile çalışılana benzerdir ve profilaksi için tablet veya infüzyonluk konsantre çözelti ile olandan daha uzundur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥1/100 ve < 1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ve <1/100), seyrek (≥1/10.000 ve <1/1000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklindedir.

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

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

Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Anormal rüyalar, konfüzyon hali, uyku bozukluğu
Seyrek:	Psikotik bozukluk, depresyon
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Parestezi, baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı, disguzi
Yaygın olmayan:	Konvülsiyon, nöropati, hipoestezi, tremor, afazi, insomnia
Seyrek:	Serebrovasküler olay, ensefalopati, senkop, periferal nöropati
Göz hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Bulanık görme, fotofobi, görüş keskinliğinde azalma
Seyrek:	Diplopi, skotom
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Seyrek:	İşitme bozukluğu
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Uzamış QT sendromu[§], anormal EKG[§], çarpıntı, bradikardi, supraventriküler ekstrasistoller, taşikardi
Seyrek:	Torsades de pointes, ani ölüm, ventriküler taşikardi, kardiyak-solunum arresti, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Hipertansiyon
Yaygın olmayan:	Hipotansiyon, vaskülit
Seyrek:	Pulmoner emboli, derin ven trombozu
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Öksürük, epistaksi, hıçkırık, burun tıkanıklığı, plöretik ağrı, takipne
Seyrek:	Pulmoner hipertansiyon, interstisyel pnömoni, pnömonit
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Bulantı

Yaygın:	Kusma, karın ağrısı, diyare, dispepsi, ağız kuruluğu, gaz, konstipasyon, anorektal rahatsızlık
Yaygın olmayan	Pankreatit, abdominal distensiyon, enterit, epigastrik rahatsızlık, erüktasyon, gastroözofageal reflü hastalığı, ağızda ödem
Seyrek:	Gastrointestinal kanama, ileus
Hepato-biliyer hastalıkları Yaygın:	Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, bilirubin, alkalin fosfataz, GGT artışı)
Yaygın olmayan:	Hepatosellüler hasar, hepatit, sarılık, hepatomegali, kolestazis, karaciğer toksisitesi, anormal karaciğer fonksiyonu
Seyrek:	Karaciğer yetmezliği, kolestatik hepatit, hepatosplenomegali, karaciğer hassasiyeti, asteriksis
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları Yaygın:	Döküntü, kaşıntı
Yaygın olmayan:	Ağızda ülserasyon, alopesi, dermatit, eritema, peteşi
Seyrek:	Steven Johnson sendromu, vesiküler döküntü
Bilinmiyor:	Fotosensitivite reaksiyonu[§]
Kas-iskelet bozuklukları, ve bağ doku ve kemik hastalıkları Yaygın olmayan:	Sırt ağrısı, boyun ağrısı, kas-iskelet ağrısı, uzuvlarda ağrı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları Yaygın olmayan:	Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, kan kreatininde artış
Seyrek:	Renal tübüler asidoz, interstisyel nefrit
Üreme sistemi ve meme hastalıkları Yaygın olmayan:	Menstruasyon bozuklukları
Seyrek:	Meme ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın:	Ateş, asteni, yorgunluk
Yaygın olmayan:	Ödem, ağrı, üşüme, kırıklık, göğüste rahatsızlık, ilaç intoleransı, gerginlik, mukozal enflamasyon
Seyrek:	Dilde ödem, yüzde ödem,
Araştırmalar	
Yaygın olmayan:	Değişen ilaç düzeyleri, kan fosforunda azalma, anormal göğüs röntgeni

***** Oral süspansiyon, enterik kaplı tablet, infüzyonluk konsantre çözelti ve oral süspansiyon için enterik toz ve çözücü ile gözlemlenen advers reaksiyonlara göre.
§ Bölüm 4.4'e bakınız.

Seçili advers reaksiyonların tanımı:
Hepatobiliyer bozukluklar
Posakonazol oral süspansiyonun pazarlama sonrası izlemesi sırasında fatal olabilen, ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir (bkz Bölüm 4.4).

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Posakonazol tabletin doz aşımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır.

Klinik çalışmalar sırasında, günde 1.600 mg'a ulaşan dozlarda posakonazol oral süspansiyon alan hastalarda, daha düşük dozlar alan hastalarda bildirilenlerden farklı bir istenmeyen reaksiyon bildirilmemiştir.

3 gün boyunca günde iki defa 1.200 mg dozlarda posakonazol oral süspansiyon alan bir hastada kazara doz aşımı bildirilmiştir. Araştırmacı tarafından herhangi bir istenmeyen reaksiyon gözlenmemiştir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Sistemik olarak kullanılan antiinfektifler, sistemik olarak kullanılan antimikotikler, triazol ve tetrazol deriveleri
ATC Kodu: J02AC04

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

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

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

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

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

Duyarlılık testi eşik değerleri:
Posakonazol için duyarlılık testleri amacıyla MİK (minimum inhibitör konsantrasyonu) yorumlama kriterleri, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenmiş olup, burada listelenmiştir:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-micbreakpoints_en.xlsx

Diğer antifungal ajanlarla kombinasyon:
Antifungal kombinasyon tedavilerinin kullanılmasının ne posakonazolün ne de diğer tedavilerin etkililiğini azaltmayacağı düşünülmekle birlikte, halihazırda kombinasyon tedavisinin ek bir fayda sağladığına dair herhangi bir klinik kanıt yoktur.

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

Günde tek doz (QD) 300 mg verilen (1. gün, günde iki doz [BID]) posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti veya tablet ile hastalar (n=288) tedavi edilmiştir. Karşılaştırma hastaları (n=287) 1. gün 6 mg/kg BID dozunda I.V. vorikonazol ardından 4 mg/kg BID verilen vorikonazol (intravenöz), veya 1. gün 300 mg BID ardından 200 mg BID dozunda oral yoldan verilen vorikonazol ile tedavi edilmiştir. Medyan tedavi süresi 67 gün (posakonazol) ve 64 gün (vorikonazol)'dür.

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

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

	Posakonazol		**Vorikonazol**		
Popülasyon	N	n (%)	N	n (%)	Fark* (%95 GA)
42. Günde ITT'de mortalite	288	44 (15,3)	287	59 (20,6)	-%5,3 (-11,6-1)
84. Günde ITT'de mortalite	288	81 (28,1)	287	88 (30,7)	-%2,5 (-9,9-4,9)
42. Günde FAS'ta mortalite	163	31 (19)	171	32 (18,7)	%0,3 (-8,2–8,8)
84. Günde FAS'ta mortalite	163	56 (34,4)	171	53 (31)	%3,1 (-6,9–13,1)
* Cochran-Mantel-Haenszel ağırlıklandırma şeması kullanılarak, randomizasyon faktörüne (ölüm riski/kötü sonuç riski) göre sınıflandırılmış Miettinen ve Nurminen'in yöntemine dayalı düzeltilmiş tedavi farkı.					

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

	Posakonazol		**Vorikonazol**		
Popülasyon	N	Başarı (%)	N	Başarı (%)	Fark* (%95 GA)
6. haftada FAS'ta global klinik yanıt	163	73 (44,8)	171	78 (45,6)	-%0,6 (-11,2–10,1)
12. haftada FAS'ta global klinik	163	69 (42,3)	171	79 (46,2)	-%3,4 (-13,9–7,1)
* Başarılı küresel klinik yanıt, kısmi veya tam bir yanıtla hayatta kalma olarak tanımlanmıştır Cochran-Mantel-Haenszel ağırlıklandırma şeması kullanılarak, randomizasyon faktörüne (ölüm riski/kötü sonuç riski) göre sınıflandırılmış Miettinen ve Nurminen'in yöntemine dayalı düzeltilmiş tedavi farkı.					

Posakonazol tablet köprüleme çalışması özeti

Çalışma 5615, posakonazol tabletin farmakokinetik özellikleri, güvenliliği ve tolerabilitesinin incelendiği, komparatif olmayan, çok merkezli bir çalışmadır. Çalışma 5615, pivotal posakonazol oral süspansiyon klinik programında daha önceden çalışılan ile benzer bir hasta popülasyonunda yürütülmüştür. Çalışma 5615'den farmakokinetik ve güvenlilik verileri, oral süspansiyon ile mevcut olan verilerle (etkililik verileri dahil) köprülenmiştir.

Gönüllü popülasyonunda, 1) yakın zamanda kemoterapi görmüş olan ve belirgin nötropeni geliştiren ya da geliştirmesi beklenen AML ya da MDS hastaları, ya da 2) HSCT geçiren ve GVHD'nin proflaksisi ya da tedavisi için immünosupresif tedavi gören hastalar bulunmaktadır. İki farklı doz grubu incelenmiştir: 1. Günde günde iki kere 200 mg, sonrasında günde bir kere 200 mg (Kısım IA) ve 1. Günde günde iki kere 300 mg, sonrasında günde bir kere 300 mg (Kısım IB ve Kısım 2).

Tüm Kısım 1 gönüllülerinden ve Kısım 2 gönüllülerinin alt grubundan 1. Günde ve 8. Günde kararlı durumda, seri PK örnekleri alınmıştır. Ayrıca, daha geniş bir popülasyon için bir sonraki dozdan önce (C_{min}), kararlı durum sırasında birkaç günde aralıklı PK numuneleri alınmıştır. Ortalama C_{min} konsantrasyonlarına göre, 300 mg verileri ile 186 gönüllü için tahmini bir ortalama konsantrasyon C_{ort} hesaplanabilir. C_{ort} hastalardaki PK analizinde, günde bir kez 300 mg dozu ile tedavi edilen gönüllülerin %81'inin kararlı durumda 500-2.500 ng/mL aralığında tahmini C_{ort}'ya ulaştığı görülmüştür. Bir gönüllü (<%1) 500 ng/mL'nin altında tahmini C_{ort} ve gönüllülerin %19'u 2.500 ng/mL'nin altında tahmini C_{ort}'ya ulaşmıştır. Gönüllüler kararlı durumda 1.970 ng/mL tahmini C_{ort} değerine ulaşmıştır.

Tablo 5'te, hastalarda terapötik dozlarda posakonazol tablet ve posakonazol oral süspansiyonun uygulamasından sonra maruziyetin (Cav) karşılaştırması çeyreklik analiz ile gösterilmektedir. Tablet uygulamasının ardından maruziyetler, posakonazol oral süspansiyon uygulaması sonrasındaki maruziyetlerden genellikle daha yüksektir ancak örtüşmektedir.

Tablo 5: Posakonazol tablet ve oral süspansiyon ile pivotal hasta çalışmalarının C_{ort} çeyreklik analizi

	Posakonazol tablet	**Posakonazol oral süspansiyon**		
	AML ve HSCT Proflaksisi Çalışma 5615	**GVHD Proflaksisi Çalışma 316**	**Nötropeni Proflaksisi Çalışma 1899**	**İnvazif Aspergilloz Tedavisi Çalışma 0041**
	300 mg günde bir kez (1. Gün 300 mg günde iki kez)*	**200 mg günde üç kez**	**200 mg günde üç kez**	**200 mg günde dört kez (hospitalize) ardından 400 mg günde iki kez**
Çeyreklik	**pC_{ort} Aralık (ng/mL)**	**C_{ort} Aralık (ng/mL)**	**C_{ort} Aralık**	**C_{ort} Aralık (ng/mL)**
Ç1	442–1.223	22–557	90–322	55–277
Ç2	1.240–1.710	557–915	322–490	290–544
Ç3	1.719–2.291	915–1.563	490–734	550–861
Ç4	2.304–9.523	1.563–3.650	734–2.200	877–2.010

pC_{ort}: tahmini C_{ort}
C_{ort} = kararlı durumda ölçülen ortalama konsantrasyon
*20 hasta günde bir kez 200 mg almıştır (1.gün 200 mg günde iki kez)

Posakonazol oral süspansiyon çalışmalarının özeti

İnvazif Aspergilloz

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

Tablo 6'da gösterildiği gibi, tedavi sonunda başarılı yanıt (tam veya kısmi iyileşme), dış kontrol grubunda %26 olmasına karşılık, posakonazol ile tedavi edilen hastalarda %42 olarak bulunmuştur. Ancak, bu prospektif, randomize kontrollü bir çalışma değildir ve bu nedenle kontrol grubu ile yapılan tüm karşılaştırmalara temkinli yaklaşılmalıdır.

Tablo 6: Bir önceki çalışmalardaki, retrospektif kayıtlardan elde edilen kontrol grubuna kıyasla, invazif aspergilloz tedavisi sonunda posakonazol oral süspansiyonun genel etkililiği

	Posakonazol oral süspansiyon		Dış Kontrol Grubu	
Toplam Cevap	45/107 (%42)		22/86 (%26)	
Türlere göre başarı				
Hepsi mikolojik olarak doğrulanmış *Aspergillus spp.**	34/76	(%45)	19 / 74	(%26)
A.fumigatus	12/29	(%41)	12/34	(%35)
A.flavus	10/19	(%53)	3/16	(%19)
A.terreus	4/14	(%29)	2/13	(%15)
A. niger	3/5	(%60)	2/7	(%29)

*daha az görülen diğer türleri veya bilinmeyen türleri içerir.

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

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

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

İnvazif Fungal Enfeksiyonların (IFI) Profilaksisi (Çalışma 316 ve 1899)
İnvazif fungal enfeksiyon geliştirme riski yüksek olan hastalarda iki randomize, kontrollü profilaksi çalışması gerçekleştirilmiştir.

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

yaygın (195/600 [%32,5]) GVHD vardır. Ortalama tedavi süresi, posakonazol için 80 gün, flukonazol için 77 gündür.

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

Her iki profilaksi çalışmasında, en yaygın ani enfeksiyon aspergillozdur. Her iki çalışmada elde edilen sonuçlar için bkz. Tablo 7 ve 8. Kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında posakonazol profilaksisi alan hastalarda ani Aspergilloz sayısı daha azdır.

Tablo 7: İnvazif mantar enfeksiyonlarının profilaksisine yönelik olarak yapılan klinik çalışmalarının sonuçları

Çalışma	**Posakonazol oral süspansiyon**	**Kontrol[a]**	**p-Değeri**
Kanıtlanmış/Olası invazif mantar enfeksiyonlu hastaların oranı (%)			
Tedavi dönemi[b]			
1899 [d]	7/304 (2)	25/298 (8)	0,0009
316 [e]	7/291(2)	22/288 (8)	0,0038
Sabit süreli dönem[c]			
1899 [d]	14/304 (5)	33/298 (11)	0,0031
316 [d]	16/301 (5)	27/299 (6)	0,0740

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

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

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

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

d: Tümü randomizedir.

e: Tümü tedavi edilmiştir.

Tablo 8: İnvazif fungal enfeksiyon profilaksisi klinik çalışmalarının sonuçları

Çalışma	Posakonazol oral süspansiyonu	Kontrol[a]
Kanıtlanmış/olası Aspergilloz hastalarının oranı (%)		
Tedavi dönemi[b]		
1899[d]	2/304 (1)	20/298 (7)
316[e]	3/291 (1)	17/288 (6)
Sabit süreli dönem[c]		
1899[d]	4/304 (1)	26/298 (9)
316[d]	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itrakonazol; POS = posakonazol.
a: FLU/ITZ (1899); FLU (316).
b: 1899'da, randomizasyondan araştırılan tıbbi ürünün son dozuna kadar geçen dönem artı 7 gün, 316'da, araştırılan tıbbi ürünün ilk dozundan son dozuna kadar geçen dönem artı 7 gündür.
c: 1899'da, randomizasyon ve randomizasyondan 100 gün sonrası arasındaki dönem, 316'da, başlangıç ve başlangıçtan 111 gün sonrasına kadar geçen dönemdir.
d: Tümü randomizedir.
e: Tümü tedavi edilmiştir.

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

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

Pediyatrik popülasyon:
Posakonazol tablet ile kısıtlı pediyatrik deneyim bulunmaktadır.

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

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

2 yaş altındaki pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik henüz belirlenmemiştir.

Veri bulunmamaktadır.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim:
Posakonazol tablet ortalama T_{maks} 4 ila 5 saat olacak şekilde emilir ve 300 mg'a kadar tek veya çoklu dozlama sonrası doz orantısal farmakokinetik gösterir.

$EAA_{0\text{-}72saat}$ ve C_{maks}, sağlıklı gönüllülerde açken uygulamaya kıyasla yüksek yağ içeren öğün sonrasında 300 mg posakonazol tabletin tek dozlu uygulamasının ardından daha yüksektir ($EAA_{0\text{-}72saat}$ ve C_{maks} için sırasıyla %51 ve %16'dır). Popülasyon farmakokinetik modeline göre, posakonazol Cav, aç duruma kıyasla yemekle birlikte verildiğinde %20 artar.

Posakonazol tabletin uygulamasının ardından posakonazol plazma konsantrasyonları bazı hastalarda zamanlar artabilir. Bu zamana bağlılığın sebebi tamamen anlaşılamamaktadır.

Dağılım:
Posakonazol tabletin uygulamasının ardından posakonazolün ortalama belirli dağılım hacmi 394 L (%42) olup, sağlıklı gönüllülerdeki çalışmalarda 294-583 L arasında değişmektedir.

Posakonazol, en fazla serum albuminine bağlı olmak kaydıyla, proteinlere yüksek oranda (>%98) bağlanır.

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

Eliminasyon:
Posakonazol tabletin uygulamasının ardından, posakonazol yavaşça elimine edilmektedir ve ortalama yarı ömrü ($t_{1/2}$) 29 saat (26 ila 31 saat aralığında), ortalama belirli klirensi 7,5 ila 11 L/sa'dır. ^{14}C- posakonazolün uygulamasından sonra, radyoaktivitenin büyük bölümü dışkıda

elde edilmiştir (radyoaktif işaretli dozun %77'si); majör bileşen parent maddedir (radyoaktif işaretli dozun %66'sı). Renal klirens minör bir eliminasyon yolağıdır; radyoaktif işaretli dozun %14'ü idrarda elde edilmiştir (radyoaktif işaretli dozun <%0,2)'si parent bileşendir). Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına, 300 mg dozunda 6. günde ulaşılmaktadır (1. günde iki kerelik yükleme dozundan sonra günde bir kere).

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

Tablo 9: Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti veya tablet 300 mg QD (1. günde BID) uygulamasını takiben hastalarda popülasyon tarafından tahmin edilen medyan (10. yüzdelik, 90. yüzdelik) posakonazol kararlı durum plazma konsantrasyonları

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

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

Çocuklar (18 yaşından küçüklerde)
Posakonazol tablet ile ilgili kısıtlı (n=3) pediyatrik deneyim bulunmaktadır. Posakonazol oral süspansiyonun farmakokinetiği pediyatrik hastalarda değerlendirilmiştir. İnvazif mantar enfeksiyonlarının tedavisi için posakonazolün bölünmüş dozlarda her gün 800 mg verilmesini takiben, yaşları 8-17 olan 12 hastadaki ortalama çukur plazma konsantrasyonları (776 ng/mL), yaşları 18-64 arasında olan 194 hastanın ortalama çukur konsantrasyonları (817 ng/mL) ile benzer bulunmuştur. 8 yaşından küçük çocuklardan elde edilen farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Benzer şekilde, profilaksi çalışmalarında, yaşları 13-17 olan 10 adolesanda posakonazolün ortalama kararlı durum konsantrasyonları, yaşları 18 ve daha büyük olan yetişkinlerde ulaşılabilen konsantrasyonlarla karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Cinsiyet
Posakonazol tabletin farmakokinetikleri erkekler ve kadınlarda benzerdir.

Yaşlılar
Yaşlı ve genç hastalar arasında güvenlilik açısından genel bir fark görülmemiştir.

Posakonazol infüzyonluk konsantre çözelti ve tabletler için popülasyon farmakokinetik modeli, posakonazol klirensinin yaşla ilişkili olduğunu gösterir. Posakonazol Cav genellikle genç ve yaşlı hastalar (≥65 yaş) arasında karşılaştırılabilir; ancak çok yaşlılarda (≥80 yaş) Cav %11 artar. Bu nedenle, çok yaşlı hastaların (≥80 yaş) advers olaylar açısından yakından izlenmesi önerilir.

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

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

Irk
Posakonazol tabletin ırklar arasında gösterdiği farklarla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Posakonazol oral süspansiyon olarak uygulandığında, siyah ırklarda, kafkas ırklara kıyasla posakonazolün EAA ve C_{maks} değerlerinde hafif bir azalma (%16) bulunmaktadır. Ancak, siyah ve Kafkas ırklarda posakonazolün güvenlilik profili benzerdir.

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

Böbrek Yetmezliği
Posakonazol oral süspansiyonun tek doz uygulamasını takiben, hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinin [(n=18, kreatinin klirensi (n=18, $Cl_{cr} \geq 20$ mL/dk/1,73m^2)] posakonazolün farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan kişilerde (n=6, Cl_{cr} < 20mL/dk/1,73 m^2), posakonazolün EAA'sı kalımı diğer böbrek grupları ile karşılaştırıldığında (<%40 varyasyon katsayısı) büyük farklılıklar göstermektedir [> %96 varyasyon katsayısı]. Ancak posakonazol böbrek yoluyla önemli miktarda elimine edilmediği için, şiddetli böbrek yetmezliğinin posakonazolün farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olması beklenmemekte; bu nedenle doz ayarlaması önerilmemektedir. Posakonazol hemodiyaliz ile uzaklaştırılamamaktadır. Maruz kalma değişkenliği nedeniyle şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar, ani mantar enfeksiyonları için yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Posakonazol tablet için de bu öneriler geçerlidir; ancak, posakonazol tablet için spesifik bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Karaciğer Yetmezliği

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

Posakonazol tablet için de bu öneriler geçerlidir; ancak posakonazol tablet için spesifik bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

İnsanlardaki terapötik dozlarda elde edilenden daha düşük oranda sistemik maruz kalma oluşacak şekilde, üç ay ya da daha uzun süre doz uygulanan köpeklerde nöronal fosfolipidoz gelişmiştir. Bu bulgu bir yıl süreyle doz uygulanan maymunlarda görülmemiştir. Köpeklerde ve maymunlarda on iki 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 konsantrasyonlardan 8,5 kat daha fazla maksimum plazma konsantrasyonlarında maymunlarda yapılan bir tekrarlanan doz güvenlilik farmakoloji çalışmasında, elektrokardiyogramda QT ve QTc aralıklarını da içeren herhangi bir etki görülmemiştir. Terapötik olarak ulaşılandan 2,1 kat daha yüksek sistemik maruz kalmalara

uğrayan sıçanlarda yapılan bir tekrarlanan doz güvenlilik farmakoloji çalışmasında, ekokardiyogramda kardiyak dekompansasyona ilişkin bir bulgu ortaya çıkmamıştır. Terapötik dozlarla ulaşılandan 2,1 kat ve 8,5 kat daha yüksek sistemik maruz kalmaya uğrayan sıçanlar ve maymunlarda, artmış sistolik ve arteryel kan basınçları (29 mm Hg'ye kadar) saptanmıştır.

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

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

Çok genç köpeklere (2-8 haftalık) intravenöz posakonazol uygulanan non-klinik çalışmada, tedavi edilen hayvanların beyninde kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında ventrikül büyümesi insidansında artış görülmüştür. İzleyen 5 aylık tedavisiz dönemde, kontrol hayvanları ve tedavi edilen hayvanlar arasında beyin ventrikülü büyümesi insidansında fark görülmemiştir. Bu bulgu görülen köpeklerde nörolojik, davranışsal ya da gelişimler anomali yoktur ve juvenil köpeklere (4 günlük ila 9 aylık) oral posakonazol uygulamasından veya juvenil köpeklere (10 haftalık ila 23 haftalık) intravenöz posakonazol uygulamasından sonra beyinde benzer bulgular görülmemiştir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Hipromelloz asetat süksinat
Mikrokristalin selüloz
Hidroksi propil selüloz (E463)
Kroskarmelloz sodyum
Silika, kolloidal anhidrus
Magnezyum stearat

Tablet kaplama
Opadry® II Yellow 85F220219
Polivinilalkol kısmi hidrolize
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol/PEG
Talk
Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir

6.3 Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak opak PVC/AKLAR ve alüminyum folyodan oluşan blister kullanılmıştır. Blisterler karton kutular içine yerleştirilir. Bir karton kutu içerisinde 2 blister, her birinde 12' şer tablet olacak şekilde toplam 24 tabletten oluşan ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Geçerli olduğu takdirde kullanılmış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
DEVA HOLDİNG A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2026/282

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 29.07.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ