

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

POSAGİL 100 mg gastro-rezistan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde: Her bir gastro-rezistan tablet 100 mg posakonazol içerir.

Yardımcı maddeler: Laktoz Granül (sığır sütü kaynaklı) 80mg
(Laktoz Monohidrat Spreyle Kurutulmuş)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Gastro-rezistan tablet

Sarı renkli, bir yüzünde 'P100' baskılı, kapsül şeklinde bikonveks gastro-rezistan tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

POSAGİL gastro-rezistan tablet 13 yaş ve üzerindeki hastalarda aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonunun tedavisinde endikedir:

- Amfoterisin B ya da itraconazol ile tedaviye refrakter ya da bu tıbbi ürünleri tolere edemeyen invazif asperjiloz hastalığı olan hastalarda.

POSAGİL gastro-rezistan tablet 18 yaş ve üzerindeki hastalarda 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 itraconazolü tolere edemeyen kromblastomikoz ya da miçetoma hastalığı olan hastalarda;
- Amfoterisin B, itraconazol 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.

POSAGİL gastro-rezistan tablet aşağıdaki 13 yaş ve üzeri hastalardaki invazif mantar enfeksiyonlarının profilaksisinde de endikedir:

- İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve uzun süreli nötropeni oluşabileceği düşünülen Akut Miyeloid Lösemi (AML) veya Miyelodisplastik Sendrom (MDS) nedeniyle remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda;

- İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve Grafit versus host hastalığına yönelik olarak yüksek doz immünsupresif tedavi alan hematopoetik kök hücre transplantı (HSCT) alıcısı olan hastalarda.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Uygulama şekli:

Ağız yolu ile kullanılır.

Önerilen doz Tablo 1'de gösterilmiştir.

POSAGİL gastro-rezistan tablet oral kullanım içindir. Tabletler yiyecek ile birlikte veya tek başına alınabilir. POSAGİL gastro-rezistan tabletlerin biyoyararlanımı yiyecek alımına bağlı olarak değişmez (bkz. Bölüm 5.2). Tabletler bütün olarak su ile yutulmalı ve ezilmemeli, çiğnenmemeli ve kırılmamalıdır.

Tablo 1. Endikasyona Göre Önerilen Doz

Endikasyon	Doz ve Tedavi Süresi (Bkz bölüm 5.2)
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 immünsupresyonun iyileşmesi esasına dayanır. Akut myeloid lösemi veya miyelodisplastik sendromlu hastalarda POSAGİL ile profilaksi, beklenen nötropeni başlangıcından günler önce başlamalı ve nötrofil sayısı 500 hücre/mm ³ 'ün üzerine çıktıktan sonra, 7 gün daha devam etmelidir.

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 deneklere 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

POSAGİL'in 13 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

Geriatrik popülasyon

Geriatrik hastalar ile genç hastalar arasında güvenlilik konusunda genel bir fark gözlenmemiştir; bu nedenle geriatrik hastalarda doz 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 eşzamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5).
- CYP3A4 substratları olan terfenadin, astemizol, sisaprid, pimoziid, halofantrin veya kinidin ile birlikte eşzamanlı uygulanması, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir; bu da QTc uzamasına ve nadir olarak da torsades de pointes gelişimine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan simvastatin, lovastatin ve atorvastatin ile birlikte eşzamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

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

Karaciğer toksisitesi

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

Posakonazol kısıtlı klinik deneyim ve 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. POSAGİL 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, POSAGİL tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

QTc uzaması

Bazı azollerin QTc aralığının uzaması ile ilişkili oldukları bilinmektedir. POSAGİL CYP3A4'nın substratı olan ve QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz.Bölüm 4.3 ve 4.5). POSAGİL 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 (bakınız Bölüm 4.5).

Midazolam ve diğer benzodiazepinler

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

Vinkristin Toksisitesi

Posakonazol da dahil olmak üzere azol antifungallerinin, vinkristin ile eşzamanlı kullanılması nörotoksisite ve nöbetler, periferik nöropati, uygunsuz antidiüretik hormon sekresyon sendromu ve parolitik ileusu diğer ciddi advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Posakonazol de dahil olmak üzere azol antifungalleri; alternatif antifungal tedavi seçeneklerine sahip olmayan, vinkristinin de dahil olmak üzere vinka alkaloidi kullanan hastaların tedavisi için saklayınız. (bkz. Bölüm 4.5).

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

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

Plazma maruziyeti

Posakonazol 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). Şu anda posakonazol tablet ile elde edilen daha yüksek maruziyet düzeyleriyle ilgili güvenlik verisi sınırlıdır.

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.

POSAGİL, laktoz granül içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin posakonazol üzerindeki etkileri:

Posakonazol UDP glukuronidasyon (faz 2 enzimleri) yoluyla metabolize olur ve p- glikoprotein (P-gp) dışı atım mekanizmasının substratıdır. Bu nedenle, bu klirens yollarının 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.

Efavirenz

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

Fosamprenavir

Fosamprenavir ile posakonazolün birlikte kullanılması, posakonazol plazma konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir. Eşzamanlı uygulama gerekirse, tedavi sırasında gelişen fungal enfeksiyonların doz açısından yakından izlenmesi önerilmektedir. Fosamprenavirin tekrarlı doz uygulaması (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.

H2 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 substratlarıyla eşzamanlı olarak dikkatle verilmelidir; CYP3A4 substratının dozunun azaltılması gerekebilir. Eğer Posakonazol oral yolla uygulanan bir CYP3A4 substratı ile birlikte eşzamanlı uygulanırsa, bu durum CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonlarında kabul edilemez istenmeyen etkilere neden olan bir artışa neden olabilir, bu nedenle CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonları veya istenmeyen etkiler yakından izlenmeli ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Sağlıklı gönüllülerdeki posakonazol maruziyetinin, aynı dozun verildiği hastalardakinden çok daha yüksek olduğunu gösteren, çeşitli etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Posakonazolün hastalardaki CYP3A4 substratları üzerine etkisi, sağlıklı gönüllülerde gözlenenden daha az olabilir ve hastalardaki söz konusu etkinin, posakonazole maruz kalan hastalar arasında değişken olması beklenebilir. Eşzamanlı olarak verilen posakonazolün CYP3A4 substratlarının plazma düzeyleri üzerindeki etkisi aynı hastada bile farklı olabilir.

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

Ergot Alkaloidleri

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

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

Posakonazol CYP3A4 yoluyla metabolize olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin plazma seviyelerini önemli ölçüde artırabilir. 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 (örneğin, vinkristin ve vinblastin) CYP3A4'ün substratlarıdır. Posakonazolün de dahil olmak üzere azol antifungallerinin vinkristin ile eşzamanlı 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 eşzamanlı olarak verilirse, tam kan sayımının ve artan rifabutin seviyelerine bağlı istenmeyen etkilerin (örneğin 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 deneklerdeki C_{maks} ve EAA değerlerini, sırasıyla ortalama 6.7 kat ve 8.9 kat (3.1 - 17.5 kat arasında) artırmıştır. Posakonazol ile beraber kullanılan sirolimusun hastalardaki etkisi bilinmemekte; ancak hastalardaki posakonazole maruz kalınmasının değişken olması nedeniyle, bu etkinin de değişken olması beklenmektedir. Posakonazolün sirolimusla beraber kullanılması kontrendikedir. Eğer mümkün değilse, sirolimus dozunun, posakonazol tedavisine başlandığında büyük ölçüde azaltılması ve tam kan örneğindeki doz-öncesi sirolimus konsantrasyonlarının çok sık izlenmesi önerilir. Sirolimus konsantrasyonları, posakonazolla beraber vermeye başlanırken, verilirken ve posakonazol verilmesi durdurulduğunda ölçülmeli ve sirolimus dozları, bu ölçüm sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Sirolimusun doz- öncesi konsantrasyonlarıyla EAA değeri arasındaki ilişkinin, eşzamanlı olarak posakonazol verildiğinde değiştiğine dikkat etmek gerekir. Sonuç olarak sirolimusun doz-öncesi konsantrasyonlarının alışıldık terapötik sınırların altına düşmesi, tedavinin yetersiz kalmasına neden olabilir. Bu nedenle sirolimus dozlarının; alışıldık terapötik sınırların altına düşmeyecek konsantrasyonları sağlaması hedef alınmalı ve klinik belirtilerle semptomlara, laboratuvar değerlerine ve doku biyopsisi sonuçlarına dikkat edilmelidir.

Siklosporin

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

Takrolimus

Posakonazol takrolimusun C_{maks} ve EAA (tek doz 0.05 mg/kg vücut ağırlığı) değerlerini sırasıyla %121 ve % 358 oranında artırmıştır. Klinik etkililik çalışmalarında, hastaneye yatışla ve/veya posakonazolün kesilmesi ile sonuçlanan klinik olarak önemli etkileşimler bildirilmiştir. Halihazırda takrolimus almakta olan hastalarda posakonazol ile tedaviye başlarken, takrolimus dozu azaltılmalıdır (örneğin hastanın kullanmakta olduğu dozun yaklaşık üçte birine kadar). Daha

sonra, takrolimusun kan seviyeleri, posakonazol ile eşzamanlı tedavi sırasında ve posakonazol tedavisinin kesilmesini takiben dikkatle izlenmeli ve takrolimus dozu gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

HIV Proteaz inhibitörleri

HIV proteaz inhibitörleri CYP3A4'ün substratları olduğu için, posakonazolün bu antiretroviral ajanların plazma seviyelerini artırması beklenmektedir. Sağlıklı deneklere 7 gün boyunca günde iki defa 400 mg posakonazol oral süspansiyonun, günde bir defa 300 mg atazanavirle eşzamanlı olarak verilmesini takiben atazanavirin C_{maks} ve EAA değerleri, sırasıyla ortalama 2.6 kat ve 3.7 kat (1,2-26 kat arasında) artmıştır. Sağlıklı gönüllülere posakonazol oral süspansiyonun (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 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 bir çalışmada posakonazol oral süspansiyon (10 gün boyunca günde 1 defa 200 mg), intravenöz midazolamın (0.05 mg/kg) maruziyetini (EAA) %83 artırmıştır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan diğer bir çalışmada tekrarlanan posakonazol oral süspansiyon tedavisi (7 gün boyunca günde 2 defa 200 mg), tek bir doz şeklinde verilen 0.4 mg intravenöz midazolamın C_{maks} ve EAA değerlerini; sırasıyla ortalama 1.3 ve 4.6 kat (1.7 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 eşzamanlı uygulama sırasında, CYP3A4 yoluyla metabolize olan tüm benzodiazepinler (örneğin midazolam, triazolam, alprazolam) için doz ayarlamaları düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

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

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

Digoksin

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

Sulfonilüre

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

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. POSAGİL oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince etkili ve güvenilir başka bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik Dönemi

Posakonazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (Bölüm 5.3'e bakınız). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar.

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

Laktasyon dönemi

Posakonazol emziren sıçanlarda süte geçmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Posakonazol'ün 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 verileri temelde oral süspansiyonla yapılan çalışmalardan gelmektedir.

Tablet formülasyonu, AML ve MDS hastalarında ve HSCT geçiren ve Graft versus Host Hastalığı (GVHD) riski olan hastalarda araştırılmıştır. Tablete maksimum maruziyet süresi, oral süspansiyondan daha kısadır. Tabletın plazma maruziyeti oral süspansiyonu göre daha yüksektir. Advers reaksiyon insidansının daha yüksek olduğu göz ardı edilmemelidir.

Güvenlilik profili özeti

Posakonazol tablet

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 dozlamadan) verilmiştir.

Posakonazol tablet ve oral süspansiyon güvenliliği

Posakonazol oral süspansiyonun güvenliliği, klinik çalışmalara katılan 2400'den fazla hastada ve sağlıklı gönüllülerde ve pazarlama sonrası deneyimler ile değerlendirilmiştir. En sık raporlanan ciddi advers reaksiyonlar, bulantı, kusma, diyare, pireksi ve bilirubin artışıdır.

Posakonazol tabletin güvenliliği, klinik çalışmalara katılan 336 hastada ve sağlıklı gönüllülerde değerlendirilmiştir. Tabletın güvenlilik profili oral süspansiyon ile benzerdir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın (> 1/10), yaygın (>1/100 ve < 1/10), yaygın olmayan (>1/1000 ve <1/100), seyrek (>1/10.000 ve <1/1000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (mevcut olan verilere göre sıklık tahmini yapılamayan) 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: Yaygın olmayan: Seyrek:	Nötropeni Trombositopeni, lökopeni, anemi, eozinofili, lenfadenopati, dalak infarktı Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, koagülopati, hemoraji
Bağışıklık sistemi hastalıkları Yaygın olmayan: Seyrek:	Alerjik reaksiyon Aşırı duyarlık reaksiyonu
Endokrin hastalıklar Seyrek: Bilinmiyor:	Adrenal yetmezlik, kan gonadotropinlerin azalması Psödoaldosteronizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları Yaygın:	

Yaygın olmayan:	Elektrolit dengesizliği, anoreksi, iştahta azalma, hipokalemi, hipomagnezemi Hiperglisemi, hipoglisemi
Psikiyatrik hastalıklar Yaygın olmayan: Seyrek:	Anormal rüyalar, konfüzyon hali, uyku bozukluğu Psikotik bozukluk, depresyon
Sinir sistemi hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	Parestezi, baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı, disguzi Konvülsyon, nöropati, hipoestezi, tremor, afazi, insomnia Serebrovasküler olay, ensefalopati, senkop, periferik nöropati
Göz hastalıkları Yaygın olmayan: Seyrek:	Bulanık görme, fotofobi, görüş keskinliğinde azalma Diplopi, skotom
Kulak ve iç kulak sistemi hastalıkları Seyrek:	İşitme bozukluğu
Kardiyak hastalıklar Yaygın olmayan: Seyrek:	Uzamış QT sendromu [§] , anormal EKG [§] , çarpıntı, bradikardi, supraventriküler ekstrasistoller, taşikardi Torsades de pointes, ani ölüm, ventriküler taşikardi, kardiyak-solunum arresti, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıklar Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	Hipertansiyon Hipotansiyon, vaskülit Pulmoner emboli, derin ven trombozu
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar: Yaygın olmayan: Seyrek:	Öksürük, epistaksi, hıçkırık, burun tıkanıklığı, plöretik ağrı, takipne 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-bilier hastalıklar Yaygın:	Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, bilirübin, alkalın fosfataz, GGT artışı)
Yaygın olmayan:	Hepatosellüler hasar, hepatit, sarılık, hepatomegali, kolestazis, karaciğer toksisitesi, anormal karaciğer fonksiyonu
Seyrek:	Karaciğer yetmezliği, kolestatik hepatit, hepatosplenomegali, karaciğer hassasiyeti, asteriks
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları Yaygın:	Döküntü, kaşıntı
Yaygın olmayan:	Ağızda ülserasyon, alopesi, dermatit, eritema, peteşi
Seyrek:	Steven Johnson sendromu, vesiküler döküntü
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları Yaygın olmayan:	Sırt ağrısı, boyun ağrısı, kas-iskelet ağrısı, uzuvlarda ağrı
Böbrek ve idrar yolu 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, ağrı, üşüme, kırıklık, göğüs ağrısı, ilaç intoleransı, gerginlik, mukozal enflamasyon

Seyrek:	Dilde ödem, yüzde ödem
Laboratuvar bulguları Yaygın olmayan:	Değişen ilaç düzeyleri, kan fosforunda azalma, anormal göğüs röntgeni

* Oral süspansiyon, gastro-rezistan tabletler ve infüzyon için konsantre çözelti ile gözlenen advers reaksiyonlara dayanır.
§ 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 1600 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 1200 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 triazol derivativesi antimikotikler
ATC Kodu: J02A C04

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.

Direnç:

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

Aspergillus spp. için epidemiyolojik eşik (ECOFF) değerleri

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

EUCAST ECOFF değerleri:

- *Aspergillus flavus*: 0.5 mg/L
- *Aspergillus fumigatus*: 0.25 mg/L
- *Aspergillus nidulans*: 0.5 mg/L
- *Aspergillus niger*: 0.5 mg/L
- *Aspergillus terreus*: 0.25 mg/L

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

Eşik değerler

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

- *Candida albicans*: S <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 posakonazolün ne de diğer tedavilerin etkinliğini azaltmayacağı düşünülmekle birlikte, halihazırda kombinasyon tedavisinin ek bir fayda sağladığına dair herhangi bir klinik kanıt yoktur.

Klinik Deneyim

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 güvenlik verileri, oral süspansiyon ile mevcut olan verilerle (etkililik verileri dahil) köprülenmiştir.

Denek popülasyonunda, 1) yakın zamanda kemoterapi görmüş olan ve belirgin nötropeni geliştiren ya da geliştirmesi beklenen AML ya da MDS hastaları, ya da 2) HSCT geçiren ve

GVHD'nin profilaksisi ya da tedavisi için immünosupresif tedavi gören hastalar bulunmaktadır. 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 deneklerinden ve Kısım 2 deneklerinin 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 denek için tahmini bir ortalama konsantrasyon C_{ort} hesaplanabilir. C_{ort} hastalardaki PK analizinde, günde bir kez 300 mg dozu ile tedavi edilen deneklerin %81'inin kararlı durumda 500-2500 ng/ml aralığında tahmini C_{ort} 'ya ulaştığı görülmüştür. Bir denek (<%1) 500 ng/ml'nin altında tahmini C_{ort} ve deneklerin %19'u 2500 ng/ml'nin altında tahmini C_{ort} 'ya ulaşmıştır. Denekler kararlı durumda 1970 ng/mL tahmini C_{ort} değerine ulaşmıştır.

Tablo 3'de, kartil analiz olarak tarif edilen hastalarda terapötik dozlarda posakonazol tablet ve posakonazol oral süspansiyon uygulaması sonrası maruziyetin karşılaştırmasını göstermektedir. Tablet uygulamasının ardından maruziyetler, posakonazol oral süspansiyon uygulaması sonrasındaki maruziyetlerden genellikle daha yüksektir ancak örtüşmektedir.

Tablo 3. Posakonazol tablet ve oral süspansiyon ile pivotal hasta çalışmalarının C_{ort} kartil analizi

	Posakonazol tablet	Posakonazol oral süspansiyon		
	AML ve HSCT Profilaksisi Çalışma 5615	GVHD Profilaksisi Çalışma 316	Nötropeni Profilaksisi 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)
Kartil	pC_{ort} Aralık (ng/mL)	C_{ort} Aralık (ng/mL)	C_{ort} Aralık	C_{ort} Aralık (ng/mL)
K1	442 - 1,223	22 - 557	90 - 322	55 - 277
K2	1,240 - 1710	557 - 915	322 - 490	290 - 544
K3	1,719 - 2,291	915 - 1,563	490 - 734	550 - 861
K4	2,304 - 9,523	1,563 - 3,650	734 - 2,200	877 - 2,010
pC_{ort} :tahmini C_{ort}				

Cort = 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 formülasyonlar da dahil) veya itrakonazol ya da bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda değerlendirilmiştir (Çalışma 0041). Klinik sonuçlar, bir önceki çalışmalardaki, retrospektif kayıtlardan elde edilen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu kontrol grubu hemen hemen aynı zaman dilimi içinde ve aynı merkezlerde mevcut olan tedaviyi alan ve posakonazol ile tedavi edilen 86 hastayı içermektedir. Aspergilloz vakalarının çoğunun hem posakonazol ile tedavi edilen grupta (%88) hem de kontrol grubunda (%79) önceki tedaviye refrakter olduğu düşünülmüştür.

Tablo 4'de gösterildiği gibi, tedavi sonunda başarılı yanıt (tam veya kısmi iyileşme), dış kontrol grubunda % 26 olmasına karşılık, posakonazol ile tedavi edilen hastalarda %42 olarak bulunmuştur. Ancak, bu prospektif, randomize kontrollü bir çalışma değildir ve bu nedenle kontrol grubu ile yapılan tüm karşılaştırmalara temkinli yaklaşılmalıdır.

Tablo 4. Bir önceki çalışmalardaki, retrospektif kayıtlardan elde edilen kontrol grubuna kıyasla, invazif aspergilloz tedavisi sonunda posakonazol oral süspansiyonun genel etkinliği

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

*daha az görülen diğer türleri veya bilinmeyen türleri içerir.

Fusarium spp.

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

Kromblastomikoz/Miçetom

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

Koksidioidomikoz

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

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

İnvazif fungal enfeksiyon geliştirme riski yüksek olan hastalarda iki randomize, kontrollü profilaksis 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 doza + 7 gün). Çalışmanın başında hastaların çoğunda (377/600 [%63]) akut 2. ya da 3. derece ya da kronik yaygın (195/600 [%32.5]) GVHD vardır. Ortalama tedavi süresi, posakonazol için 80 gün, flukonazol için 77 gündür.

Çalışma 1899, akut miyelojenöz lösemi ya da miyelodisplastik sendromlar için sitotoksik kemoterapi gören nötropenik hastalarda, posakonazol oral süspansiyonunun (günde üç kere 200 mg) flukonazol süspansiyonuyla (günde bir kere 400 mg) ya da itrakonazol oral solüsyonuyla (günde iki kere 200 mg) karşılaştırıldığı, randomize ve değerlendircileri 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 aspergillozudur. Her iki çalışmada elde edilen sonuçlar için bkz. Tablo 5 ve 6. Kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında posakonazol profilaksisi alan hastalarda ani Aspergilloz enfeksiyonu sayısı daha azdır.

Tablo 5. İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının profilaksisine yönelik olarak yapılan klinik çalışmalarının sonuçları

Çalışma	Posakonazol oral süspansiyon	Kontrol ^a	p-Değeri
Kanıtlanmış / Olası İnvazif 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 6. 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 ^e	7/301 (2)	21/299 (7)

FLU = flukonazol; ITZ = itraconazol; 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:

POSAGİL tablet ile herhangi bir pediyatrik deneyim mevcut değildir.

Bir çalışmada 8-17 yaş arasındaki 16 hasta günde 800 mg posakonazol oral süspansiyon ile invazif mantar enfeksiyonlarına yönelik olarak tedavi edilmişlerdir. Bu 16 pediyatrik hastadan elde edilen verilere dayalı olarak, güvenlik 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 posakonazol oral süspansiyon almışlardır. 18 yaşından küçük bu hastalardaki güvenlik profili, yetişkinlerde gözlenen güvenlik profiline

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

18 yaş altındaki pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkililik henüz belirlenmemiştir.

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.

POSAGİL gastro-rezistan tabletlerin biyoyararlanımı yiyecek alımına bağlı olarak değişmez. POSAGİL gastro-rezistan tabletler için yapılan biyoeşdeğerlik çalışmasında geliştirilen üründe anlamlı bir yiyecek etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Açlık ve tokluk koşullarında uygulanan POSAGİL gastro-rezistan tabletler için elde edilen yüksek derecede benzer C_{maks} ve EAA değerleri açlık ve tokluk uygulamasının biyoeşdeğer olduğunu göstermektedir.

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 394L (%42) olup, sağlıklı gönüllülerdeki çalışmalarda 294-583L 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).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar (18 yaşından küçüklerde)

Posakonazol tablet ile ilgili 18 yaşından küçüklerde pediyatrik deneyim bulunmamaktadır. Posakonazol oral süspansiyonun farmakokinetikleri 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

Posakonazol tabletin farmakokinetikleri genç ve yaşlı deneklerde benzerdir. Yaşlı ve genç hastalar arasında güvenlik açısından genel bir fark görülmemiştir; bu yüzden, yaşlı hastalarda doz ayarlaması önerilmemektedir.

İrk

Posakonazol tabletin ırklar arasında gösterdiği farklarla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Posakonazol oral süspansiyonda Siyah deneklerin EAA ve C_{maks} değerinde Kafkas deneklere göre küçük bir düşüş görülmüştür (%16). Ancak, Siyah ve Kafkas deneklerde posakonazolün güvenlik profili benzerdir.

Kilo

Oral tablet formülasyonu ile yapılan farmakokinetik modelleme, 120 kg'den ağır hastaların posakonazol maruziyetinin daha düşük olduğuna işaret etmektedir. Bu yüzden, 120 kg'den ağır hastalarda ani fungal enfeksiyonların yakından izlenmesi önerilmektedir.

Özellikle HSCT sonrası posakonazol alan, vücut ağırlığı düşük olan hastaların (<60 kg) posakonazol plazma konsantrasyonlarının daha yüksek olma olasılığı yüksektir ve bu hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir.

Böbrek Yetmezliği

Posakonazol oral süspansiyonun tek doz uygulamasını takiben, hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinin [(n=18, kreatinin klerensi (n=18, $Cl_{cr} > 20 \text{ ml/dk } /1.73\text{m}^2$)] posakonazolün farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır; ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan kişilerde (n=6, $Cl_{cr} < 20\text{ml/dk } /1.73 \text{ m}^2$), 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.

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 dekompanseasyona 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 arteriyel kan basınçları (29 mm Hg'ye kadar) saptanmıştır.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Hipromelloz asetat süksinat

Hipromelloz

Mısır nişastası

Kolloidal silikon dioksit

Kroskarmelloz sodyum

Laktoz granül (laktoz monohidrat sprey ile kurutulmuş) (sığırsütü kaynaklı)

Silisifiye mikrokristalin selüloz

L-Hidroksipropil selüloz

Magnezyum stearat

Tablet kaplama

Polivinil alkol – Kısmen Hidrolize

Makrogol

Titanyum dioksit (E171)

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

POSAGİL 100 mg gastro-rezistan tabletler PVC/PE/PVDC ile alüminyum folyo blisterlerde ambalajlanmıştır.

POSAGİL gastro-rezistan tabletler, kutuda 24 tablet veya 96 tablet olarak bulunmaktadır.

Tüm ambalaj boyutları pazarda olmayabilir.

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

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4 34467
Maslak /Sarıyer/İstanbul
Tel: 0212 336 84 00
Fax: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2019/247

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2019

Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ