

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOXAFIL® 40 mg / ml oral süspansiyon

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

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

Yardımcı maddeler: 350 mg sıvı glukoz içerir.

2.0 mg/ml sodyum benzoat içerir.

0.6 mg/ml sodyum sitrat dihidrat içerir.

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

100 mg/ml gliserol içerir.

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1

3.FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon.

Beyaz süspansiyon.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

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

- Amfoterisin B ile tedaviye refrakter ya da amfoterisin B'yi tolere edemeyen fusariozis hastalığı olan hastalarda;
- İtrakonazol ile tedaviye refrakter ya da itrakonazol'ü tolere edemeyen kromblastomikoz ve miçetoma hastalığı olan hastalarda;
- Amfoterisin B ya da itrakonazol veya flukonazol ile tedaviye refrakter ya da bu tıbbi ürünleri tolere edemeyen koksidiomikoz hastalığı olan hastalarda;

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

NOXAFIL® aşağıda tanımlanan 13 yaş ve üzeri hastalardaki invazif aspergillozis ve kandidiazis enfeksiyonlarının profilaksisinde de endikedir:

- İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve uzun süreli nötropeni oluşabileceği düşünülen Akut Miyeloid Lösemi (AML) veya Miyelodisplastik Sendrom (MDS) nedeniyle remisyon–indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda
- İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve Graft versus host hastalığına yönelik olarak yüksek doz immüsupresif tedavi alan hematopoetik kök hücre transplantı (HSCT) alıcısı olan hastalarda

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

NOXAFIL® Tablet ve NOXAFIL® Oral Süspansiyon arasında değişiklik yapılmaması:

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

Pozoloji:

NOXAFIL®, 100mg enterik tablet ve 300 mg infüzyon için konsantre çözelti formu da mevcuttur. NOXAFIL® tablet, plazma konsantrasyonlarını optimize etmek için tercih edilen formülasyondur ve genel olarak NOXAFIL® oral süspansiyondan daha yüksek plazma ilaç maruziyetleri sağlamaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi

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

Uygulama şekli:

Önerilen doz Tablo 1'de gösterilmiştir. NOXAFIL® yemeklerle veya 240 ml destekleyici besinlerle birlikte verilmelidir. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra 20 dakika içinde alınmalıdır.

Tablo 1. Endikasyona Göre Önerilen Doz

Endikasyon	Doz ve Tedavi Süresi
Refrakter İnvazif Mantar Enfeksiyonları (IFI) / İnvazif Mantar Enfeksiyonu olan ve diğer antifungal ajanları tolere edemeyen	Günde iki defa 400 mg (10 ml). Yemeği veya destekleyici besini tolere edemeyen hastalarda, NOXAFIL® günde dört defa 200 mg (5 ml) dozda uygulanmalıdır. Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine, immünosupresyonun düzelmesine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.
Koksidiomikoz	Günde iki defa 400 mg (10 ml). Yemeği veya destekleyici besini tolere edemeyen hastalarda, NOXAFIL® günde dört defa 200 mg (5 ml) dozda uygulanmalıdır. Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine, immünosupresyonun düzelmesine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.
Orofarengeal Kandidiyazis	İlk gün yükleme dozu olarak günde bir defa 200 mg (5ml), bunu takiben 13 gün süreyle günde bir defa 100 mg (2.5 ml) uygulanır.
Refrakter Orofarengeal veya Özofageal Kandidiyazis	Günde iki defa 400 mg (10 ml). Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.
İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Profilaksisi	Günde 3 defa 200 mg (5ml) uygulanır. Tedavi süresi nötropenin veya immünosupresyonun iyileşmesi esasına dayanır. Akut myeloid lösemi veya miyelodisplastik sendromlu hastalarda NOXAFIL® 'le profilaksi, beklenen nötropeni başlangıcından günler önce başlamalı ve nötrofil sayısı 500 hücre/mm ³ 'ün üzerine çıktıktan sonra, 7 gün daha devam etmelidir.

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

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

Oral süspansiyon kullanılmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

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

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin posakonazolun farmakokinetiği üzerindeki etkisi (kronik karaciğer yetmezliğinin Child-Pugh C sınıflaması dahil) üzerine olan sınırlı veriler, karaciğer fonksiyonu normal olan bireylerle karşılaştırıldığında plazma maruziyetinde bir artış

göstermektedir, fakat bu doz ayarlamasının gerekli olduğunu göstermez (Bölüm 4.4 ve 5.2). Daha yüksek plazma maruziyeti ihtimaline karşı dikkat edilmesi önerilir.

Pediyatrik popülasyon

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

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, bölüm 6.1'de belirtilen herhangi bir yardımcı madde bileşenine veya diğer azol grubu antifungal ajanlara karşı aşırı duyarlılık
- Ergot alkaloidleriyle birlikte eşzamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5).
- CYP3A4 substratları olan terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozyd, halofantrin veya kinidin ile birlikte eşzamanlı uygulanması, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir; bu da QTc uzamasına ve nadir olarak da torsades de pointes gelişimine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olan simvastatin, lovastatin ve atorvastatin ile birlikte eşzamanlı uygulama (bkz. Bölüm 4.5).
- NOXAFIL, sirolimus ile kontrendikedir. NOXAFIL'in sirolimus ile birlikte kullanımı, sirolimusun kandaki konsantrasyonunu yaklaşık 9 kat artırır ve bu durum sirolimus toksisitesine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

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

Karaciğer toksisitesi:

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

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi:

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

Böbrek yetmezliği

400 mg'lık oral süspansiyonun tek doz uygulamasını takiben, hafif (eGFR: 50-80 ml/ dk /1.73m², n=6) veya orta (eGFR: 20-49 ml/ dk /1.73m², n=6) derecedeki böbrek yetmezliğinin posakonazolün farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır; bu nedenle hafif ila orta derecedeki böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan kişilerde (eGFR: <20 ml/ dk /1.73m²), ortalama plazma maruziyeti (EAA'sı), normal böbrek fonksiyonu olan hastalar ile benzerdir (eGFR: >80 ml/ dk /1.73m²); ancak şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar, diğer böbrek yetmezliği grupları ile karşılaştırıldığında (<%40 varyasyon katsayısı) büyük farklılıklar göstermektedir [varyasyon katsayısı=%96]. Maruziyet çeşitliliğinden dolayı, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar fungal enfeksiyonların alevlenmesi açısından yakın takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.2). Posakonazol enterik tablet için de bu öneriler geçerlidir; ancak, posakonazol enterik tablet için spesifik bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

QTc uzaması:

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

- Konjenital veya edinsel QTc uzaması
- Kardiyomyopati, 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 NOXAFIL® tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında gerekli olduğunda düzeltilmelidir.

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

Gastrointestinal fonksiyon bozukluğu

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

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

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

Midazolam ve CYP3A4'ün metabolize ettiği 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).

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

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin NOXAFIL® üzerindeki etkileri:

NOXAFIL® UDP glukuronidasyon (faz 2 emzimleri) yoluyla metabolize olur ve p-glikoprotein (P-gp) dışı atım mekanizmasının substratıdır. Bu nedenle, inhibitör ajanlar (örn. verapamil, siklosporin, kinidin, klaritromisin, eritromisin vs.) veya indükleyici ajanlar (örn. rifampisin, rifabutin, bazı antikonvülzanlar vb.) sırasıyla NOXAFIL®'in plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilirler.

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

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

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

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

H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri: Simetidin (400 mg, günde iki defa) ile birlikte verildiğinde, muhtemelen gastrik asit üretiminde azalmaya bağlı olarak emilimin azalması nedeniyle NOXAFIL®'in (C_{maks} ve EAA) plazma konsantrasyonları % 39 oranında azalmıştır. Hastaya sağlayacağı fayda riskten daha ağır basmadıkça NOXAFIL® ve simetidin'in birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

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

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

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

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

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

NOXAFIL®'in Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkisi :

NOXAFIL® güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür. NOXAFIL® intravenöz yolla uygulanan CYP3A4 substratları ile eş zamanlı uygulanırken; örnekleri aşağıda takrolimusla, sirolimusla, atazanavirle ve midazolamla verildiği gibi, CYP3A4 substratına maruz kalınmasını büyük ölçüde artırabilir. Posakonazol, intravenöz yoldan CYP3A4 substratlarıyla eşzamanlı olarak dikkatle verilmelidir; CYP3A4 substratının dozunun azaltılması gerekebilir. NOXAFIL®'in oral yolla verilen CYP3A4 substratlarının plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisi bilinmemektedir, fakat intravenöz yolla verilen substratlara göre daha büyük bir etkinin oluşması beklenebilir. Eğer NOXAFIL® oral yolla uygulanan bir CYP3A4 substratı ile birlikte eşzamanlı uygulanırsa, bu durum CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonlarında kabul edilemez istenmeyen etkilere neden olan bir artışa neden olabilir, bu nedenle CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonları veya istenmeyen etkiler yakından izlenmeli ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Sağlıklı gönüllülerdeki posakonazol maruziyetinin, aynı dozun verildiği hastalardakinden çok daha yüksek olduğunu gösteren, çeşitli etkileşim çalışmaları yapılmıştır. Posakonazolün hastalardaki CYP3A4 substratları üzerine etkisi, sağlıklı gönüllülerde gözlenenenden daha az olabilir ve hastalardaki söz konusu etkinin, posakonazole maruz kalan hastalar arasında değişken olması beklenebilir. Besinlerin posakonazole maruz kalınması üzerinde büyük etkisi olduğundan; eşzamanlı olarak verilen posakonazolün CYP3A4 substratlarının plazma düzeyleri üzerindeki etkisi; besinlerle birlikte kesinlikle standardize edilmiş bir şekilde kullanılmadığı sürece, aynı hastada bile farklı olabilir (bkz bölüm 5.2).

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

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

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

Vinka Alkaloidleri: NOXAFIL® vinka alkaloidlerinin (örneğin vinkristin ve vinblastin) plazma konsantrasyonlarını artırarak nörotoksisiteye neden olabilir. Bu nedenle, hasta için faydaları risklerinden daha ağır basmadıkça, NOXAFIL® ve vinka alkaloidlerinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. NOXAFIL® ve vinka alkaloidleri eşzamanlı uygulanırsa, vinka alkaloidlerinde doz ayarlaması yapılması önerilmektedir.

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

Sirolimus: Oral posakonazolün 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. Posakonazol, sirolimusla birlikte 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, posakonazolle beraber verilmeye başlanırken, verilirken ve posakonazol verilmesi durdurulduğunda ölçülmeli ve sirolimus dozları, bu ölçüm sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Sirolimusun doz-öncesi konsantrasyonlarıyla EAA değeri arasındaki ilişkinin, eşzamanlı olarak posakonazol verildiğinde değiştiğine dikkat etmek gerekir. Sonuç olarak sirolimusun doz-öncesi konsantrasyonlarının alışıldık terapötik sınırların altına düşmesi, tedavinin yetersiz kalmasına neden olabilir. Bu nedenle sirolimus dozlarının; alışıldık terapötik sınırların altına düşmeyecek konsantrasyonları sağlanması hedef alınmalı ve klinik belirtilerle semptomlara, laboratuvar değerlerine ve doku biyopsisi sonuçlarına dikkat edilmelidir.

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

Takrolimus: NOXAFIL[®] takrolimusun C_{maks} ve EAA (tek doz 0.05mg/kg vücut ağırlığı) değerlerini sırasıyla %121 ve % 358 oranında artırmıştır. Klinik etkililik çalışmalarında, hastaneye yatışla ve/veya NOXAFIL[®] 'in kesilmesi ile sonuçlanan klinik olarak önemli etkileşimler bildirilmiştir. Halihazırda takrolimus almakta olan hastalarda NOXAFIL[®] ile tedaviye başlarken, takrolimus dozu azaltılmalıdır (örneğin hastanın kullanmakta olduğu dozun yaklaşık üçte birine kadar). Daha sonra, takrolimusun kan seviyeleri, NOXAFIL[®] ile eşzamanlı tedavi sırasında ve NOXAFIL[®] tedavisinin kesilmesini takiben dikkatle izlenmeli ve takrolimus dozu gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

HIV Proteaz İnhibitörleri: HIV proteaz inhibitörleri CYP3A4'ün substratları olduğu için, NOXAFIL[®] 'in bu antiretroviral ajanların plazma seviyelerini artırması beklenmektedir. Sağlıklı deneklere 7 gün boyunca günde iki defa 400 mg posakonazolün, günde bir defa 300 mg atazanavirle eşzamanlı olarak verilmesini takiben atazanavirin C_{maks} ve EAA değerleri, sırasıyla ortalama 2.6 kat ve 3.7 kat (1,2-26 kat arasında) artmıştır. Sağlıklı gönüllülere oral posakonazolün (7 gün süreyle günde iki kez 400 mg) tekrarlı dozlar şeklinde, atazanavir ve ritonavir ile birlikte güçlendirilmiş rejim şeklinde uygulanması (7 gün boyunca günde bir kez 300 mg atazanavir + ritonavir 100 mg) atazanavirin C_{maks} ve EAA değerlerini daha düşük oranda, sırasıyla ortalama 1.5 kat ve 2.5 kat artırmıştır. Hastalar NOXAFIL[®] ve CYP3A4'ün substratları olan antiretroviral ajanların eşzamanlı olarak uygulanması sırasında oluşabilecek herhangi bir toksisite ve istenmeyen olaylar yönünden sık aralıklarla dikkatle izlenmelidir.

Midazolam ve CYP3A4 ile metabolize edilen diğer benzodiazepinler: Sağlıklı gönüllülerde yapılan diğer bir çalışmada tekrarlanan (7 gün boyunca günde 2 defa 200 mg) oral posakonazol tedavisi, tek bir doz şeklinde verilen 0.4 mg intravenöz midazolamın C_{maks} ve EAA değerlerini; sırasıyla ortalama 1.3 ve 4.6 kat artırmıştır; 7 gün boyunca günde 2 defa 400 mg pozakonazol ise intravenöz midazolamın C_{maks} ve EAA değerlerinin sırasıyla ortalama 1.6 kat ve 6.2 kat artmasına neden olmuştur. Her iki posakonazol dozu da 2 miligramlık tek bir doz şeklinde verilen oral midazolamın C_{maks} ve EAA değerlerini, sırasıyla 2.2 ve 4.5 kat yükseltmiştir. Ayrıca, 200 mg veya 400 mg oral posakonazol, beraber verildiği midazolamın ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrünü, ortalama 3-4 saatten 8-10 saate uzatmıştır. NOXAFIL[®] ile eşzamanlı uygulama sırasında, CYP3A4 yoluyla metabolize olan tüm benzodiazepinler (örneğin midazolam, triazolam, alprazolam) için doz ayarlamaları düşünülmelidir.

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

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

Sulfonilüre: NOXAFİL® 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)

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

Gebelik Dönemi

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

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

Laktasyon dönemi

Posakonazol'un insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Posakonazol'un sütle atıldığını göstermektedir. Posakonazol ile tedaviye başlamadan önce emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Posakonazol oral süspansiyonunun güvenliliği, klinik deneylere 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 tabletin güvenliliği, klinik deneylere dahil edilen > 336 hastada ve sağlıklı gönüllüde değerlendirilmiştir. Tabletlerin güvenlilik profili oral süspansiyonunkine benzer olmuştur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın :	Alerjik reaksiyon
Seyrek:	Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Endokrin hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:	Elektrolit dengesizliği, anoreksi, iştahta azalma, hipomagnezemi, hipokalemi
Yaygın olmayan:	Hiperglisemi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:	Anormal rüyalar, konfüzyon hali, uyku bozuklukları
Seyrek:	Psikoz, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

Parestezi, baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı, disguz

Yaygın olmayan:

Konvülsiyon, nöropati, hipoestezi, tremor, afazi, uykusuzluk

Seyrek:

Serebrovasküler olay, ensefalopati, periferal nöropati, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:

Bulanık görme, fotofobi, görüş keskinliğinde azalma

Seyrek:

Diplopi, skotom

Kulak ve iç kulak sistemi hastalıkları

Seyrek:

İşitme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:

Uzamış QT sendromu[§], anormal EKG[§], çarpıntı, bradikardi, supraventriküler ekstrasitol, 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 hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Öksürük, epistaksis, hıçkırık, nazal konjesyon, plöritik ağrı, takipne

Seyrek:

Pulmoner hipertansiyon, interstisyel pnömoni, pnömonit

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:

Bulantı

Yaygın:

Kusma, karın ağrısı, diyare, dispepsi, ağız kuruluğu, mide gazı, anorektal rahatsızlık, konstipasyon

Yaygın olmayan:

Pankreatit, abdominal şişme, enterit, epigastrik

rahatsızlık, erüktasyon, gastroözofageal reflü, ağız ödemi

Seyrek:

Gastrointestinal kanalda kanama, ileus

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın:

Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri —(ALT, AST, bilirubin, alkalın fosfataz, GGT artışı)

Yaygın olmayan:

Hepatosellüler hasar, hepatit, sarılık, hepatomegali, kolestaz, hepatik toksisite, hepatik fonksiyonda anormallik

Seyrek:

Karaciğer yetmezliği, kolestatik hepatit, hepatosplenomegali, karaciğer hassasiyeti, asteriksis

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın:

Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan:

Ağızda ülserasyon, alopesi, dermatit, eritem, peteşi

Seyrek:

Stevens-Johnson sendromu, vesiküler döküntü

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:

Sırt ağrısı, boyun ağrısı, kas-iskelet ağrısı, ekstemitede ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan:

Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, kan kreatininde artış

Seyrek:

Renal tübüler asidoz, interstisyel nefrit

Meme ve üreme sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Menstruasyon bozuklukları

Seyrek:

Meme ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Ateş, asteni, yorgunluk

Yaygın olmayan:

Ödem, halsizlik, ağrı, katılık, kırıklık, göğüs ağrısı, ilaç intoleransı, gergin hissetme, mukozal enflamasyon

Seyrek:

Dilde ödem, yüzde ödem

Araştırmalar

Yaygın olmayan:

Değişen ilaç düzeyleri, kan fosforunda azalma, anormal göğüs röntgeni

* Oral süspansiyon, enterik tabletler ve infüzyon için konsantre çözelti ile gözlenen advers reaksiyonlara dayanır.

§: Bölüm 4.4'e bakınız.

Hepatobilyer hastalıklar

Posakonazol oral süspansiyon için pazarlama sonrası izleme sırasında ölümlle sonuçlanabilen, 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 bildirmeleri 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

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

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

NOXAFIL® 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 türevi antimikotikler
ATC Kodu: J02A C04

Etki Mekanizması:

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

Mikrobiyoloji:

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

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

Direnç:

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

Aspergillus spp. için epidemiyolojik kesme (ECOFF) değerler:

Yabani tip popülasyonu, direnç kazanmış popülasyondan ayırt eden posakonazol için ECOFF değerleri EUCAST (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi) yöntemi ile tespit edilmiştir.

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

Eşik değerler

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

Candida albicans: S ≤0.06 mg/L, R>0.06 mg/L

Candida tropicalis: S ≤0.06 mg/L, R>0.06 mg/L

Candida parapsilosis: S ≤0.06 mg/L, R>0.06 mg/L

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

Diğer antifungal ajanlarla kombinasyon:

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

Farmakokinetik / Farmakodinamik İlişkiler :

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

Klinik Deneyim

İnvazif Aspergilloz

Oral yolla bölünmüş dozlarda günde 800 mg olarak uygulanan NOXAFIL[®], refrakter invazif Aspergilloz hastalığında amfoterisin B (lipozomal formulasyonlar da dahil) veya itrakonazol ya da bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda değerlendirilmiştir. Klinik sonuçlar, bir önceki çalışmalarda, 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 NOXAFIL[®] 'le tedavi edilen grupta (%88) hem de kontrol grubunda (%79) önceki tedaviye refrakter olduğu düşünülmüştür.

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

Tablo 2 . Bir önceki çalışmalarda, retrospektif kayıtlardan elde edilen kontrol grubuna kıyasla, invazif aspergilloz tedavisi sonunda NOXAFIL[®]'in genel etkililiği

	NOXAFIL [®]		Kontrol Grubu	
Genel yanıt	45/107 (42 %)		22/86 (26 %)	
Türlere göre başarı				
<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.: Kanıtlanmış veya olası fusariyozu olan 24 hastadan 11'i bölünen dozlarda posakonazol oral süspansiyon 800 mg/gün ile medyan 124 gün süreyle ve 212 güne kadar başarıyla tedavi edilmiştir.

Amfoterisin B'ye veya itrakonazole intolerant olan veya bunlara dirençli enfeksiyonları olan on sekiz hastadan yedisi yanıt verenler olarak sınıflandırılmıştır.

Kromoblastomikoz/Miçetoma: 11 hastadan 9'u bölünen dozlarda posakonazol oral süspansiyon 800 mg/gün ile medyan 268 gün süreyle ve 377 güne kadar başarıyla tedavi edilmiştir. Bu hastaların beşinde, *Fonsecaea pedrosoi* nedeniyle kromoblastomikoz ve 4'ünde çoğunlukla *Madurella* türleri nedeniyle misetom gözlenmiştir.

Koksidioidomikoz: 16 hastadan 11'i bölünen dozlarda posakonazol oral süspansiyon 800 mg/gün ile medyan 296 gün süreyle ve 460 güne kadar başarıyla tedavi edilmiştir (tedavinin sonunda, başlangıçta mevcut olan belirti ve semptomlarda tam veya kısmi düzelme gözlenmiştir).

Azole-duyarlı Orofarengeal Kandidiyazis Tedavisi :

Azole duyarlı orofarengeal kandidiyazis (çalışmaya alınan hastaların çoğunda başlangıçta *C.Albicans* izole edilmiştir) olan HIV enfeksiyonlu hastalarda yürütülen randomize, kontrollü bir çalışmada posakonazol ile tedavinin 14. gününde (sırasıyla %91.7, 155/169'a karşı %92.5, 148/160) ve ayrıca tedavi bitiminden 4 hafta sonra (sırasıyla %68.5, 98/143'e karşı %61.8 , 84/125) klinik başarı oranları bakımından flukonazol ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Hastalar aşağıdaki şekilde uygulanan NOXAFIL® veya flukonazol oral süspansiyon ile tedavi edilmiştir: Hem NOXAFIL® hem de flukonazol 1. gün günde iki defa 100 mg, daha sonra 13 gün boyunca günde bir defa 100 mg olarak verilmiştir.

Tablo 3. Orofarengeal Kandidiyazda klinik başarı oranları

Bitiş noktası	Posakonazol	Flukonazol
14. gün klinik çalışma oranları	% 91.7 (155/169)	% 92.5 (148/160)
Tedavinin bitiminden 4 hafta sonra klinik başarı oranları	%68.5 (98/143)	%61.8 (84/136)

Klinik başarı oranı, klinik yanıt (iyileşme veya düzelme) gösterdiği değerlendirilen vaka sayısı bölü analiz için uygun olan vakaların toplam sayısı olarak tanımlanmıştır.

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

İnvazif fungal enfeksiyon geliştirme riski yüksek olan hastalarda iki randomize, kontrollü profilaksi çalışması yürütülmüştür.

Çalışma 316, graft-versus-host hastalığı (GVHD) olan allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında flukonazol kapsüle (günde bir defa 400 mg) kıyasla posakonazol oral süspansiyon (günde üç defa 200 mg) randomize, çift kör çalışmasıdır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, randomizasyondan 16 hafta sonra bağımsız, körleştirilmiş bir harici uzman paneli tarafından belirlenen kanıtlanmış/olası İFE insidansı olmuştur.

Bir ana ikincil sonlanım noktası, tedavi dönemi sırasında (çalışma tıbbi ürününün ilk dozundan son dozunaya kadar geçen süre + 7 gün) kanıtlanmış/olası İFE insidansı olmuştur.

Dahil edilen hastaların çoğunluğunda (377/600, [%63]) çalışma başlangıcında Akut Derece 2 ya da 3 veya kronik yaygın (195/600, [%32.5]) GVHD vardı.

Ortalama tedavi süresi posakonazol için 80 gün ve flukonazol için 77 gün olmuştur.

Çalışma 1899, akut miyelojen lösemi veya miyelodisplastik sendromlar için sitotoksik kemoterapi alan nötropenik hastalarda flukonazol süspansiyona (günde bir defa 400 mg) ya da

itrakonazol oral çözeltiye (günde iki defa 200 mg) kıyasla posakonazol oral süspansiyon (günde üç defa 200 mg) randomize, körleştirilmiş değerlendirebilir çalışmasıdır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, tedavi dönemi sırasında bağımsız, körleştirilmiş bir harici uzman paneli tarafından belirlenen kanıtlanmış/olası İFE insidansı olmuştur.

Bir ana ikincil sonlanım noktası, randomizasyondan 100 gün sonra kanıtlanmış/olası İFE insidansı olmuştur. Yeni akut miyelojen lösemi tanısı, en yaygın altta yatan rahatsızlık olmuştur (435/602, [%72]).

Ortalama tedavi süresi posakonazol için 29 gün ve flukonazol/itrakonazol için 25 gün olmuştur.

Her iki profilaksi çalışmasında, aspergillozis en yaygın tedavi sırasında gelişen enfeksiyon olmuştur.

Her iki çalışmadan alınan sonuçlar için, bkz. Tablo 5 ve Tablo 6.

Posakonazol profilaksisi alan hastalarda kontrol hastalarına kıyasla tedavi ile gelişen *Aspergillus* enfeksiyonu daha az görülmüştür.

Tablo 4. İnvazif Fungal Enfeksiyonların profilaksisinde klinik çalışmalardan alınan sonuçlar

Çalışma	Posakonazol oral süspansiyon	Kontrol	P-değeri
Kanıtlanmış / Olası İnvazif Mantar Enfeksiyonlu Hastaların Oranı (%)			
Tedavi periyodu sırasında ^b			
1899 ^d	7/304(2)	25/298(8)	0.009
316 ^e	7/291(2)	22/288(8)	0.0038
Belirli zaman periyotunda ^c			
1899 ^d	14/304(5)	33/298(11)	0.0031
316 ^d	16/301(5)	27/299(9)	0.0740

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

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

b: 1899'da, bu, randomizasyondan çalışma tıbbi ürününün son dozuna kadar geçen süre artı 7 güne kadarki dönem olmuştur; 316'da, bu, çalışma tıbbi ürününün ilk dozundan son dozuna kadar geçen süre artı 7 güne kadarki dönem olmuştur.

c: 1899'da, bu, randomizasyon ile randomizasyondan 100 gün sonrası arasındaki dönem olmuştur; 316'da, bu, başlangıç günü ile başlangıçtan 111 gün sonrası arasındaki dönem olmuştur.

d: Tümü randomize edilmiş

e: Tümü tedavi edilmiş

Tablo 5. İnvazif Fungal Enfeksiyonların profilaksisinde klinik çalışmalardan alınan sonuçlar

Çalışma	Posakonazol oral süspansiyon	Kontrol ^a
Kanıtlanmış / Olası İnvazif Mantar Enfeksiyonlu Hastaların Oranı (%)		
Tedavi periyodu sırasında ^b		
1899 ^d	2/304(1)	20/298(7)
316 ^c	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, bu, randomizasyondan çalışma tıbbi ürününün son dozuna kadar geçen süre artı 7 güne kadarki dönem olmuştur; 316'da, bu, çalışma tıbbi ürününün ilk dozundan son dozuna kadar geçen süre artı 7 güne kadarki dönem olmuştur.

c: 1899'da, bu, randomizasyon ile randomizasyondan 100 gün sonrası arasındaki dönem olmuştur; 316'da, bu, başlangıç günü ile başlangıçtan 111 gün sonrası arasındaki dönem olmuştur.

d: Tümü randomize edilmiş

e: Tümü tedavi edilmiş

Çalışma 1899'da, her türlü nedenden dolayı mortalitede posakonazol lehine önemli bir azalma gözlenmiştir [FLU/ITZ'ye 67/298 (%22) karşı POS 49/304 (%16) p= 0,048]. Kaplan-Meier tahminlerine dayanılarak, randomizasyondan sonraki 100. güne kadar sağkalım olasılığı posakonazol alıcıları için anlamlı düzeyde daha yüksek olmuştur; bu sağkalım faydası, analiz tüm ölüm nedenlerini (P= 0,0354) ve İFE ile bağlantılı ölümleri (P = 0,0209) dikkate aldığına gösterilmiştir.

Çalışma 316'da, genel mortalite benzer olmuştur (POS, %25; FLU, %28); ancak, İFE ile bağlantılı ölümlerin oranı FLU grubuna (12/299) kıyasla POS grubunda (4/301; P= 0.0413) anlamlı ölçüde daha düşük olmuştur.

Pediyatrik Hastalarda Kullanım:

Bir çalışmada (Çalışma 0041) 8-17 yaş arasındaki 16 hasta günde 800 mg ile invazif mantar enfeksiyonlarına yönelik olarak tedavi edilmişlerdir. Bu 16 pediyatrik hastadan elde edilen verilere dayalı olarak, güvenilirlik profilinin 18 ve üstündeki hastalarinkine benzer olduğu söylenebilir.

Buna ek olarak, 13-17 yaş arasında on iki hasta invazif mantar enfeksiyonlarının (Çalışma 316 ve 1899) profilaksisine yönelik olarak günde 600 mg almışlardır. 18 yaşından küçük bu hastalardaki güvenilirlik profili, yetişkinlerde gözlenen güvenilirlik profiline benzerlik göstermektedir. Bu 10 pediyatrik hastadan elde edilen farmakokinetik verilere dayalı olarak, farmakokinetik profil, 18 yaş ve üstündeki hastaların profiline benzer görünmektedir. Günde 3 kere olacak şekilde 18 mg/kg/gün'e kadar dozda posakonazol oral süspansiyon ile tedavi edilen 11 aylık – 17 yaş arası 136 nötropenik pediyatrik hastanın katıldığı bir çalışmada (Çalışma 03579), önceden belirlenen hedefin yaklaşık % 50'si karşılanmıştır (Gün 7 ortalama plazma konsantrasyonu 500 ng/mL-2.500 ng/mL arasında) (bkz. Bölüm 5.2).

13 yaş altındaki pediyatrik hastalarda güvenilirlik ve etkililik henüz belirlenmemiştir.

Elektrokardiyogram değerlendirmesi :

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim :

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

Sağlıklı gönüllülerde yiyeceklerin oral emilim üzerindeki etkileri

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon :

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

Eliminasyon:

NOXAFIL®'in eliminasyonu yavaştır ve ortalama yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 35 saat (20 ile 66 saat arasında)'tir. C^{14} -posakonazolün verilmesinden sonra, en fazla feçesle (radyoaktivite işaretli dozun %77'si) atılır. Major komponent ana bileşik olarak (%66) atılır. Böbrek yoluyla atılım minör bir atılım yoludur; radyoaktif madde ile işaretli dozun %14'ü idrarla atılır (radyoaktif madde ile işaretli dozun %2'sinden azı ana bileşiktir). Kararlı duruma, çoklu doz uygulamasının 7 ile 10. günlerini takiben ulaşılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar (18 yaşından küçüklerde)

İnvazif mantar enfeksiyonlarının tedavisi için NOXAFIL®'in bölünmüş dozlarda her gün 800 mg verilmesini takiben, yaşları 8-17 olan 12 hastadaki ortalama çukur plazma konsantrasyonları (776 ng/ml), yaşları 18-64 arasında olan 194 hastanın ortalama çukur konsantrasyonları (817ng/ml) ile benzer bulunmuştur. 8 yaşından küçük çocuklardan elde edilen farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Benzer şekilde, profilaksi çalışmalarında, yaşları 13-17 olan 10 adolesanda NOXAFIL®'in ortalama kararlı durum konsantrasyonları, yaşları 18 ve daha büyük olan yetişkinlerde ulaşılabilen konsantrasyonlarla karşılaştırılabilir bulunmuştur. Günde 3 kere olacak şekilde 18 mg/kg/gün'e kadar dozda posakonazol oral süspansiyon ile tedavi edilen 11 aylık – 17 yaş arası 136 nötropenik pediatrik hastanın katıldığı bir çalışmada (Çalışma 03579), önceden belirlenen hedefin yaklaşık % 50'si karşılanmıştır (Gün 7 ortalama plazma konsantrasyonu 500 ng/mL-2.500 ng/mL arasında). Genel olarak, maruziyet eğilimi yaşça büyük hastalarda (7'den 18 yaşa kadar) küçük hastalara (2'den 7 yaşa kadar) göre daha yüksek görülmüştür.

Cinsiyet

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

Yaşlılarda (65 yaş ve üstü)

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

İrk

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

Böbrek Yetmezliği

Tek doz uygulamayı takiben, hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinin (n=18, kreatinin klerensi (n=18, $Cl_{cr} \geq 20$ ml/ dk /1.73m²) NOXAFIL®'in farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır; ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmemektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan kişilerde (n=6, $Cl_{cr} < 20$ ml/dk /1.73 m²), NOXAFIL®'in maruz kalımı diğer böbrek grupları ile karşılaştırıldığında (<%40 varyasyon katsayısı) büyük farklılıklar göstermektedir [> %96 varyasyon katsayısı]. Ancak NOXAFIL® böbrek yoluyla önemli miktarda elimine edilmediği için, ağır böbrek yetmezliğinin NOXAFIL®'in farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olması beklenmemekte; bu nedenle doz ayarlaması önerilmemektedir. NOXAFIL® hemodiyaliz ile uzaklaştırılmamaktadır.

Karaciğer Yetmezliği

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

doz ayarlaması önerilmez ancak daha yüksek plazma düzeyleri potansiyeli nedeniyle dikkatli olunması önerilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

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

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

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

NOXAFIL® *in-vivo* ve *in-vitro* çalışmalarda genotoksik değildir. Karsinogenesisite çalışmaları insanlar için herhangi bir özel tehlikeye işaret etmemiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 80

Simetikon

Sodyum benzoat (E211)

Sodyum sitrat dihidrat

Sitrik asit monohidrat

Gliserol

Ksantan gamı

Sıvı glukoz

Titanyum dioksit (E 171)

Benzil alkol ve propilen glikol içeren yapay kiraz aroması

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf Ömrü

Açılmamış şişede: 24 ay

Şişeyi ilk açış sonrası: 28 gün

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13

Levent 34394 İstanbul

Tel: (0212) 336 10 00

Fax: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

125/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ