

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAXERİN 10 mg dağılıbilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet etken madde olarak 10 mg rasekadotril içerir.

Yardımcı maddeler:

| | |
|------------------------|----------|
| Mannitol | 31.97 mg |
| Aspartam | 3.33 mg |
| Sodyum stearil fumarat | 1.60 mg |
| Asesulfam potasyum | 1.33 mg |

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Suda dağılan tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, çentiksiz tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Bebeklerde (3 ay üstü) ve çocuklarda; tek başına genel destekleyici önlemlerin klinik durumun kontrol edilmesinde yetersiz olduğu durumlarda ve nedensel tedavinin mümkün olmadığı durumlarda, oral rehidrasyon ve genel destekleyici önlemler ile birlikte akut diyarenin tamamlayıcı semptomatik tedavisinde endikedir.

Nedensel tedavinin mümkün olduğu durumlarda, rasekadotril tamamlayıcı tedavi olarak uygulanabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

RAXERİN, oral rehidrasyon tedavisi ile birlikte oral yoldan uygulanır.

RAXERİN 10 mg, <13 kg vücut ağırlığındaki çocukların tedavisi için uygundur.

Önerilen doz vücut ağırlığına göre belirlenir: Düzenli aralıklarla günde 3 kez 1.5 mg/kg (1-2 tablete eşdeğer).

9 kg'ın altındaki çocuklarda: Günde 3 kez 10 mg

9 kg – 13 kg arasındaki çocuklarda: Günde 3 kez 20 mg

Çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda tedavi süresi 5 gün'dür.

İki normal dışkı kaydedilene kadar tedaviye devam edilmelidir. 7 günlük tedavi süresi aşılmamalıdır.

3 ay öncesi bebeklerde kullanımına dair klinik çalışma bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

Sadece oral yoldan kullanım içindir.

RAXERİN tablet, 100-200 ml miktarındaki sıvı (su ya da süt) ya da yarı katı besin (mama) içerisinde, ince bir süspansiyon meydana gelinceye kadar iyice karıştırıldıktan sonra içilmelidir.

Tabletler çiğnenmemeli veya doğrudan yutulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan bebeklerde ve çocuklarda kullanımına dair çalışma bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

3 ay öncesi bebeklerde kullanımına dair klinik çalışma bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımına dair veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Rasekadotriyle veya içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RAXERİN, rehidrasyon rejimini değiştirmez.

Rehidrasyon bebeklerde akut ishal tedavisinde son derece önemlidir.

Rehidrasyon gereksinimi, özellikle kusma ve önemli bir iştah eksikliği ile birlikte ciddi veya uzun süreli ishal durumunda, hastanın yaşına, vücut ağırlığına ve durumun ciddiyetine göre karşılanmalıdır.

Önemli ölçüde kusma veya iştah kaybı ile birlikte ciddi veya uzun süreli diyare durumunda intravenöz rehidrasyon düşünülmelidir.

Kanlı ve/veya iltihaplı dışkı ve ateş, diyareye neden olan invazif bakteri varlığına veya başka bir ciddi hastalığa işaret edebilir. Ayrıca, rasekadotrilin antibiyotiğe bağlı diyarede kullanımı test edilmemiştir. Bu nedenle, böyle durumlarda rasekadotril verilmemelidir.

Kronik diyarede rasekadotril ile yeterli çalışma bulunmamaktadır.

3 ay öncesi bebeklerde kullanımı için klinik çalışma bulunmadığından bu popülasyonda kullanılmamalıdır.

Hangi derece olursa olsun böbrek ve karaciğer yetmezliği olan çocuklarda kullanımına dair yeterli veri olmadığından dolayı bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.

Olası biyoyararlanım kaybı nedeniyle uzun süreli ya da kontrol edilemeyen kusma durumlarında bu ilaç uygulanmamalıdır.

Bu ilacın kullanımı sırasında deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bunların çoğu hafiftir ve tedavi gerektirmez ancak bazı durumlarda ciddi, hatta hayatı tehdit edici olabilir. Bu reaksiyonların Rasekadotril ile ilişkisi göz ardı gözardı edilemez. Ciddi deri reaksiyonları ortaya çıkması durumunda tedavi derhal durdurulmalıdır.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her tabletinde 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün mannitol ihtiva eder; dozu nedeniyle herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün her tabletinde 0,01 mmol (0,258 mg) potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün bir fenilalanin kaynağı olan aspartam içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Rasekadotrilin insanlarda bugüne kadar diğer tıbbi ürünler ile tanımlı etkileşimleri bulunmamaktadır.

İnsanlarda, rasekadotrilin loperamid veya nifuroksazid ile birlikte kullanımı rasekadotrilin kinetiğini değiştirmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RAXERİN'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda rasekadotril kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, gebelik, fertilité, embriyo-fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3.). Ancak, spesifik klinik çalışmalar bulunmadığından rasekadotril gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rasekadotrilin insan sütüne geçip geçmemesiyle ilgili yeterli veri olmadığından dolayı emzirme döneminde kullanımı önerilmez.

Üreme yeteneği /Fertilité

Sıçanlarda yapılan fertilité çalışmalarında rasekadotrilin fertilité üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisinin olmadığı veya göz ardı edilebilir kadar az olduğu bildirilmiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Akut diyareye ilişkin klinik çalışmalarda, 860 pediatrik hasta rasekadotril ile 441 hasta ise plasebo ile tedavi edilmiştir. Aşağıdaki advers reaksiyonlar plaseboya oranla rasekadotril ile daha sık ortaya çıkan veya pazarlama sonrası rapor edilen advers reaksiyonlardır.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki sınıflandırma kullanılarak tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Tonsilit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, eritema

Bilinmiyor: Eritema multiforme, dilde ödem, yüzde ödem, dudaklarda ödem, gözkapaklarında ödem, anjiyoödem, ürtiker, eritema nodosum, papüler döküntü, prurigo, kaşıntı.

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

Doz aşımı ile ilgili olgu bulunmamaktadır. Yetişkinlerde 2 g üzerindeki tek dozlarda (terapötik dozun 20 katına tekabül eder) herhangi bir zararlı etki kaydedilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Antidiyareikler

ATC kodu: A07XA04

Rasekadotril, aktif metaboliti olan tiorfana hidrolize olan bir önilaçtır. Tiorfan, çeşitli dokularda özellikle ince bağırsağın epitelinde bulunan hücre membran peptidaz enzimi enkefalinaz inhibitörüdür. Bu enzim eksojen peptidazın sindirilmesini ve enkefalin gibi endojen peptidazın yıkımını sağlar.

Rasekadotril enkefalinleri enzimatik degradasyondan korur. Böylece ince bağırsaktaki enkefalinlerjik sinapslarda etkisini uzatır ve hipersekresyonu azaltır.

Rasekadotril saf bir intestinal antisekretuar ilaçtır. Kolera toksini veya enflamasyon kaynaklı su ve elektrolit kaybını azaltır ve bazal sekretuar aktiviteye etki etmez. Rasekadotril intestinal geçişin süresini değiştirmeksizin hızla antidiyareal etkisini gerçekleştirir.

Çocuklarda yapılan iki klinik çalışmada dışkı ağırlıkları ilk 48 saat içinde, sırasıyla %40 ve %46 oranında azalmıştır. İshal süresinde ve rehidrasyon ihtiyacında da anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Yaş ortalaması 12 ay olan çeşitli şiddetteki akut diyareden şikayetçi yatan veya ayakta hastalardan oluşan 1384 hastadan (kız ve erkeklerden oluşan) derlenen bireysel hasta verisi meta analizi (rasekadotril ile plasebo karşılaştırmalı 9 randomize klinik çalışma, oral rehidrasyon ile birlikte) yapılmıştır. Toplam 714 hasta < 1 yaşında ve 670 hasta > 1 yaşındadır. Ortalama vücut ağırlıkları 7.4-12.2 kg'dır. Uygulamadan sonra ortalama toplam ishal süresinin plasebo grubunda 2.81 gün ve rasekadotril grubunda ise 1.75 gün olduğu gözlenmiştir. İyileşmiş hasta oranı plaseboya oranla rasekadotril gruplarında daha yüksektir [Risk oranı (HR): 2.04; %95 CI: 1.85 - 2.32; p < 0.001; Cox Orantılı Risk Regresyonu]. Sonuçlar, bebekler (<1 yaş) (HR: 2.01; %95CI: 1.71 - 2.36; p < 0.001) ve yürümeye başlayan çocuklar (>1 yaş) (HR: 2.16; %95CI: 1.83 - 2.57; p < 0.001) için de benzerdir. Yatan hasta çalışmalarında (n=637) resekadotril/plasebo ortalama dışkı oranı 0.59 (95%CI: 0.51 - 0.74); p < 0.001'dur. Ayaktaki hasta çalışmalarında (n = 695), resekadotril/plasebo ortalama diyareik dışkılama sayısının oranı 0.63 (%95CI: 0.47 - 0.85; p < 0.001)'tür.

Rasekadotril abdominal distansiyon oluşturmamıştır. Klinik geliştirme sırasında, rasekadotril plasebo ile karşılaştırılabilir oranda sekonder kabızlık meydana getirmiştir. Oral yoldan uygulandığında, sadece periferik etkili olup, santral sinir sistemine etkisi yoktur.

Randomize çapraz tedavi çalışmasında terapötik dozda 100 mg kapsül (1 kapsül) ya da supratrapötik dozda (4 kapsül) rasekadotril, 56 gönüllü hastada QT/QTc uzamasına neden olmamıştır (moksifloksasin karşısında, pozitif kontrol olarak kullanılmıştır).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Rasekadotril oral uygulamayı takiben hızlıca emilir.

Kararlı durumdaki maruziyet tek doz maruziyeti ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Dağılım:

¹⁴C-işaretli rasekadotrilin tek doz oral uygulanmasından sonra, plazmada ölçülen radyokarbon maruziyeti kan hücrelerine göre birçok büyüklükte daha yüksek, tam kandakine göre 3 misli daha yüksektir. Bu nedenle ilaç, kan hücrelerine önemli ölçüde bağlanmaz. 66.4 kg olarak ortalama plazma dağılım hacminde gösterildiği gibi diğer vücut dokularına orta derecede radyokarbon dağılır. Rasekadotril aktif metabolitinin (tiorfan=(RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometil)-3-fenilpropil) glisin) yüzde doksanı, plazma proteinlerine, esas olarak albümine bağlanır.

Rasekadotrilin etki süresi ve derecesi dozla ilişkilidir. Enkefalinaz inhibisyonu plazma pik süresi yaklaşık 2 saattir ve 1.5 mg/kg'lık doz ile % 90'lık inhibisyonuna karşılık gelir. Plazma enkefalinaz inhibisyonu süresi yaklaşık 8 saattir.

Metabolizma:

Rasekadotrilin yarılanma ömrü, plazma enkefalinaz inhibisyonu ile ölçülür. Yaklaşık 3 saattir.

Rasekadotril, ana ilacın sistemik maruziyetinin %10'undan fazlasını oluşturan Smetiltiorfan sülfoksiti, S-metil thiorfan, 2-metanesulfonilmetil propionik asit ve 2-metilsulfonilmetil propionik asit olarak adlandırılan inaktif metabolitlere dönüşen; aktif metabolit tiorfan (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometil)-3-fenilpropil) glisine hızlıca hidrolize olur.

Ek minör metabolitler idrar ve feçeste de tespit edilmiştir.

In vitro veriler, rasekadotril/tiorfan ve dört majör inaktif metabolitlerinin, majör CYP enzim izoformlarını (3A4, 2D6, 2C9, 1A2 ve 2C19), klinik olarak anlamlı olacak ölçüde inhibe etmediğini gösterir.

In vitro veriler, rasekadotril/tiorfan ve dört majör inaktif metabolitlerinin, majör CYP enzim izoformlarını (3A ailesi, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A ailesi, 2E1) ve UGT konjugasyon enzimlerini, klinik olarak anlamlı olacak ölçüde indüklediğini gösterir.

Pediyatrik popülasyondan elde edilen farmakokinetik sonuçlar yetişkinlerdeki ile benzerdir (Uygulamadan 2 saat 30 dakika sonra ulaşılan C_{max}). 7 gün içerisinde her 8 saatte uygulanan çoklu dozlarda birikme gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

Rasekadotril aktif ve inaktif metabolitleri şeklinde elimine edilir. Eliminasyon çoğunlukla (%81.4) renal yoldan gerçekleşir. Çok az ölçüde (%8) feçesten atılır. Pulmoner atılım %1 kadardır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Maymunlarda ve köpeklerde yapılan 4 haftalık kronik toksisite çalışmalarında, insanlarda sırasıyla 625 ve 62 güvenlik sınırlarına tekabül eden, 1250 mg/kg/gün ve 200 mg/kg'a kadar dozlarda herhangi bir etki gözlenmemiştir. Rasekadotril, 1 ay'a kadar bir sürede farelere uygulandığında immünotoksik bulunmamıştır. Maymunlarda uzun süreli maruz kalım (1 yıl) sonuçlarında 500 mg/kg/gün dozunda genel enfeksiyonlar ve aşılara karşı düşük antikor cevabı görülmüş, 120 mg/kg/gün dozunda ise enfeksiyon/immün depresyonu görülmemiştir. Benzer şekilde köpeklerde 200 mg/kg/gün dozlarında 26 haftalık uygulamalarda bazı enfeksiyonlar/immün parametreler etkilenmiştir. Klinik önemi bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Standart *in vitro* ve *in vivo* testlerde rasekadotrilin mutajenik veya klastrojenik etkisi görülmemiştir.

Kısa dönem tedavi olarak öngörüldüğü için rasekadotril ile karsinojenisite testi yapılmamıştır.

Üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarında (fertilite ve erken embriyonik gelişim, maternal fonksiyon dahil prenatal ve postnatal gelişim, embriyo fetal gelişim çalışmaları) herhangi bir özel etki ortaya çıkmamıştır.

Juvenil sıçanlarda yapılan toksisite çalışmalarında, önerilen pediyatrik dozun (4.5 mg/kg/gün) 35 katı olan 160 mg/kg/gün dozlarına kadar anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

1 yaş altındaki çocuklarda immatür böbrek fonksiyonları durumunda bile daha yüksek maruz kalım seviyeleri beklenmemektedir.

Diğer prelinik etkiler (ör. şiddetli, büyük olasılıkla aplastik anemi, artan diürez, ketonüri, diyare) sadece maksimum insan dozunu aşan maruz kalımlarda gözlenmiştir. Bunların klinik önemi bilinmemektedir.

Diğer güvenlilik farmakolojisi çalışmaları, rasekadotrilin merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler ve solunum fonksiyonları üzerine toksik etkisinin olduğunu kanıtlamamıştır.

Hayvanlarda rasekadotril, butilhiyosin'in bağırsaktan geçişi üzerine etkilerini ve fenitoinin antikonvülsan etkilerini destekler.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon
Asesulfam potasyum
Eudragit NE 30 D
Prejelatinize mısır nişastası
Mannitol
Aspartam
Çilek aroması
Sodyum stearyl fumarat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/alu blister ambalajlarda 16 tablet bulunur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atık Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrol Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.
No: 10 / 34885 Sancaktepe / İstanbul
Tel: 0 (216) 564 80 00
Fax: 0 (216) 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2015/143

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ