KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAVENTRİS 100 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül etkin madde olarak 100 mg rasekadotril içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 67.10 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Opak, krem renkli kapsül gövdesi ve kapsül kapağından oluşan sert jelatin kapsüllerin içerisinde beyaz renkli granüler yapıda toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RAVENTRİS; yetişkinlerde, nedensel tedavinin mümkün olmadığı akut diyarenin semptomatik tedavisinde endikedir.

Eğer nedensel tedavi mümkünse; rasekadotril tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde;

Günde bir kapsül ile başlanmalıdır. Daha sonra; günde üç kez bir kapsül tercihen ana yemeklerden önce kullanılır. Tedavi; iki normal feçes elde edene dek sürdürülmelidir. Tedavi 7 günü geçmemelidir.

Rasekadotril ile uzun dönem tedavi önerilmez.

Uygulama şekli:

RAVENTRİS oral yoldan kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik kullanım:

Bebekler, çocuklar ve adolesanlar için spesifik formülasyonları bulunmaktadır.

Geriyatrik kullanım:

Yaşlılarda doz ayarlanmasına gerek yoktur (Bkz bölüm 5.2)

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar
Rasekadotrile veya içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Rasekadotril kullanımı, rehidrasyon rejimini değiştirmez.

Kanlı ya da iltihaplı feçes varlığı ve ateş; diğer ciddi bir hastalığın varlığını veya diyareye neden olan invazif bakteri varlığını işaret edebilir. Bu nedenle, böyle durumlarda rasekadotril verilmemelidir.

Kronik diyarede rasekadotril ile yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca, rasekadotrilin antibiyotiğe bağlı diyarede kullanımı test edilmemiştir, bu nedenle rasekadotril bu koşullar altında kullanılmamalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetersizliği bulunan hastalarda rasekadotril kullanımına dair yeterli veri yoktur. Bu hastalarda rasekadotril kullanırken dikkatli olunmalıdır (Bkz bölüm 5.2).

Uzun süreli kusması olan hastalarda ilacın yararlanımının azalması olasıdır.

Ürünün kullanımıyla cilt reaksiyonlarının meydana geldiği bildirilmiştir. Bunlar çoğu zaman hafiftir ve tedavi gerektirmez, ancak bazı durumlarda ciddi, hatta yaşamı tehdit edici olabilir. Rasekadotril ile ilişkisi tamamen dışlanamaz. Ciddi cilt reaksiyonları yaşandığında, tedavinin derhal durdurulması gerekir.
Rasekadotril hastalarında aşırı duyarlılık / anjiyonörotik ödem bildirilmiştir. Bu, tedavi sırasında herhangi bir zamanda oluşabilir.
Yüz, ekstremiteler, dudaklar, mukoza membranlarında anjiyoödem oluşabilir.
Dil, glotis ve / veya larinks gibi üst hava yolu tıkanıklığı ile ilişkili anjiyoödem olduğunda, acil tedavi derhal uygulanmalıdır.
Rasekadotril kesilmeli ve hasta uygun izlemenin başlatılmasıyla yakın tıbbi gözetim altında tutulmalı ve semptomların tam ve sürekli olarak iyileşmesine kadar devam etmelidir. Rasekadotril tedavisi ile ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü olan hastalarda anjiyoödem riskinde artış olabilir.
Rasekadotril ve ADE inhibitörlerinin birlikte kullanılması, anjiyoödem riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bu nedenle, ADE inhibitörleri kullanan hastalarda rasekadotril ile tedaviye başlamadan önce dikkatli bir fayda-risk değerlendirmesi gereklidir.

RAVENTRİS yardımcı madde olarak laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Rasekadotril'in ADE inhibitörleri ile etkileşimi
Rasekadotril ve ADE inhibitörlerinin (örneğin, kaptopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril) birlikte kullanılması anjiyoödem riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4). İnsanlarda, rasekadotrilin loperamid veya nifuroksazid ile birlikte kullanımı rasekadotrilin kinetiğini değiştirmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyona ilişkin olarak herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
RAVENTRİS 'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
RAVENTRİS için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonel / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Ancak spesifik bir klinik çalışma olmadığından dolayı rasekadotril gebe kadınlara reçete uygulanmamalıdır.

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

Üreme yeteneği / Fertilite
Sıçanlarda yapılan fertilite çalışmalarında rasekadotrilin fertilite 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, 2193 yetişkin hasta rasekadotril ile, 282 yetişkin 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100); seyrek (≥1/10.000 ile <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Döküntü, eritem
Bilinmiyor: Eritema multiforme, dil, yüz ve dudaklarda ödem, göz kapaklarında ödem, anjiyoödem, ürtiker, eritema nodosum, papüler döküntü, prurigo, kaşıntı, toksik deri döküntüsü.

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 ön ilaçtır. Tiorfan, çeşitli dokularda özellikle ince bağırsağın epitelinde bulunan bir hücre membran peptidazı enkefalinazın inhibitörüdür. Bu enzim ekzojen peptidlerin hidrolizini ve enkefalin gibi endojen peptidlerin yıkımını sağlar. Rasekadotril enkefalinleri enzimatik degradasyondan korur. Böylece enkefalinlerin ince bağırsaktaki enkefalinerjik sinapslarda etkisini uzatır ve hipersekresyonu azaltır.

Rasekadotril saf bir intestinal antisekretuar aktif maddedir. Kolera toksini veya enflamasyon kaynaklı su ve elektrolit kaybını azaltır ve bazal sekretuar aktiviteyi etkilemez. Rasekadotril intestinal geçişin süresini değiştirmeksizin hızlı antidiyareal etki gösterir.
Rasekadotril abdominal distansiyon oluşturmaz. Klinik geliştirme sırasında, rasekadotril plasebo ile karşılaştırılabilir oranda sekonder kabızlık oluşturmuştur.
Oral yoldan uygulandığında, sadece periferal etkili olup, santral sinir sistemine etkisi yoktur.

56 gönüllü hastada yapılan randomize çapraz çalışmada terapötik dozda 100 mg (1 kapsül) ya

da supraterapötik dozda (4 kapsül) rasekadotril, pozitif kontrol olarak kullanılan moksifloksasine zıt olarak QT/QTc uzamasına neden olmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Rasekadotril oral uygulamayı takiben hızlıca emilir. Kararlı durumda maruz kalma, takiben tek doza maruz kalma ile karşılaştırılabilir. Rasekadotrilin biyoyararlanımı yemekle değişmez fakat pik etkisi yaklaşık yarım saat-1 saat gecikir.

Dağılım:

^{14}C-işaretli rasekadotrilin gönüllülerde tek doz oral uygulanmasından sonra, rasekadotril plazma konsantrasyonları kan hücrelerindekine göre 200 kez daha yüksek, tam kandakine göre 3 misli daha yüksektir. Bu nedenle ilaç, kan hücrelerine önemli ölçüde bağlanmaz.

66,4 kg ortalama plazma dağılım hacminde diğer vücut dokularındaki radyokarbon dağılımı orta derecededir.

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 100 mg'lık doz ile % 75'lik inhibisyonu sağlanır. 100 mg'lık doz ile plazma enkefalinaz inhibisyonu süresi yaklaşık 8 saattir.

Metabolizma:

Rasekadotrilin biyolojik yarılanma ömrü, plazma enkefalinaz inhibisyonu ile ölçülür ve yaklaşık 3 saattir.

Rasekadotril, hızlıca aktif metaboliti tiorfan (RS)-N-(1-okso-2-(merkaptometil)-3-fenilpropil) glisine hidrolize olur; ana ilacın % 10'undan fazlası sistemik maruziyette *S*-metiltiorfan sülfoksit, S-metil tiorfan, 2-metanesulfinilmetil propionik asit ve 2-metilsulfanilmetil propionik asit olarak adlandırılan inaktif metabolitlere dönüşür.

Ek minör metabolitler idrar ve feçeste de tespit edilmiştir. Rasekadotrilin tekrarlı kullanımı sonucu; rasekadotril vücutta birikmez.

İn 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.

İn 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 indüklemediğini gösterir.

Rasekadotril; tolbutamid, varfarin, niflumik asit, digoksin ya da fenitoin gibi güçlü şekilde proteine bağlanan etkin maddelerin proteine bağlanmasını değiştirmez.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (siroz, grade B Child-Pugh), rasekadotrilin inaktif metabolitlerinin kinetik profili; sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında; T_{max} ve T1/2 benzer; C_{max} (-%65) ve AUC (-%29) daha düşüktür.

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi 11-39 ml/dk), rasekadotrilin aktif

metabolitinin kinetik profili; sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında (kreatin klerensi >70 ml/dk); C_{max} (-%49) daha küçük, AUC (+%16) ve $T_{1/2}$ daha büyüktür.

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

Eliminasyon:
Rasekadotril aktif ve inaktif metabolitleri şeklinde elimine edilir. Eliminasyon çoğunlukla (%81,4) renal yoldan gerçekleşir, çok daha az ölçüde (%8) feçesten atılır. Pulmoner atılım anlamlı değildir (%1'den az).

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 klastojenik etkisi görülmemiştir.
Kısa dönem tedavi olarak öngörüldüğü için rasekadotril ile karsinojenite 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.
Diğer preklinik 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, butilhiyosinin bağırsaktan geçişi üzerine etkilerini ve fenitoinin antikonvülsan etkilerini güçlendirir (artırır).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Prejelatinize nişasta
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)
Titanyum dioksit
Jelatin (sığır
jelatini) Povidon

Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Karton kutu içerisinde PVC /PE/PVDC-Alüminyum blister ambalajlarda 20 kapsül 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 Atıkları Kontrol Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Pharmatrue Sağlık Malzemeleri A.Ş.
Yassıören mah. Ağaçkakan Sok.
No: 15/A Arnavutköy/İSTANBUL
Tel: 0 (212) 444 87 17
Fax: 0 (212) 671 90 70

8. RUHSAT NUMARASI
2024/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 12.01.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ