

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REXENA 50 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Diaserein 50 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (spray dried) 247.0 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyaz – opak renkte sert jelatin kapsüllerde (no:I), sarı renkte toz içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REXENA, dejeneratif eklem rahatsızlıklarının (osteoartrit ve buna bağlı hastalıklar) spesifik ve uzun süreli tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Genellikle tavsiye edilen doz, bir REXENA 50 mg kapsülün, günde iki kez, biri kahvaltı ile diğeri akşam yemeği ile alınmasıdır. Kapsüller açılmadan bir bütün olarak bir bardak su ile birlikte yutulur.

Bununla birlikte, tedavinin ilk iki haftasında diaserein bazı hastalarda bağırsak geçiş süresinde bir artışa neden olduğundan, tedavi 2-4 hafta süreyle akşam yemekleri ile beraber ağız yoluyla günde bir adet REXENA kapsül ile başlanabilir. Hasta ilaç tedavisine alışınca, doz günde 2 kapsüle çıkarılmalıdır.

Doktor, elde edilen sonuca göre tedavinin süresine karar vermelidir. Fakat diaserein tedavisinin etkisinin geç başlamasından ve yararlı etkilerinin tedaviden 2-4 hafta sonra gözlenmesinden dolayı, hastalar ilacın etkileri görülünceye kadar tedaviyi bırakmamaları için teşvik edilmelidirler. Belirgin semptomatik bir etkiye ulaşmak için 4-6 haftalık kesintisiz bir tedavi gerekir.

Geç etki başlangıcından (tedaviden 2-4 hafta sonra) ve mükemmel gastroduodenal tolerabilitesinden dolayı, daha hızlı bir etki elde etmek için tedavinin ilk 2-4 haftasında bir analjezik veya bir non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç gibi hızlı etkili ilaçlar ile birlikte güvenli şekilde eş zamanlı olarak reçete edilebilir. Hastalığın doğasından dolayı, uzun vadeli tedavi önerilir. Bu en az 3 ay olmalıdır ve tedavi, semptomlar tekrar ortaya çıkarsa tekrarlanabilir. Kontrollü klinik çalışmalarda, 3-6 aylık tedavi, belirgin etkinlik ve tedavi kesildikten sonra en az 3 ay süren devam eden etki le sonuçlanmıştır.

Uygulama şekli:

Oral olarak uygulanır.

Magnezyum, alüminyum ve kalsiyum içeren antiasitler, diasereinin sindirim sisteminden absorpsiyonunu azaltabilir. Beraber kullanımda; REXENA ile bu preparatların kullanımı arasında en az 2 saat ara olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (30-49 ml/dk kreatinin klerensi) önerilen dozun değiştirilmesine gerek yoktur. Buna rağmen, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dk'dan az) günlük önerilen doz %50 azaltılmalıdır. (bkz 5.2.)

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ya da orta derecede hepatik yetmezliği olan sirozlu hastalarda farmakokinetik parametrelerde önemli bir sapma gözlenmemiştir ve bu nedenle bu hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur (bkz 5.2.). Buna rağmen, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda diasereinin kontrendikedir (bkz 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır, bu nedenle diasereinin bu yaş grubunda kullanılmamalıdır (bkz 4.3.).

Geriyatrik popülasyon:

Önerilen dozda değişiklik yapılmasına gerek yoktur (bkz 5.2.).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Diasereine ve benzer yapıdaki maddelere (antrakınon türevleri) karşı hipersensitivite gösterenlerde
- Eksipiyianlardan herhangi birine karşı hipersensitivite gösterenlerde
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı) olanlarda
- İntestinal obstrüksiyon veya psödo-obstrüksiyon durumlarında
- Şiddetli hepatik yetmezlik olanlarda
- 18 yaşından küçük çocuklarda
- Hamilelik ve emzirme döneminde
- Sebebi belirlenmemiş karın ağrıları olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renal yetmezlik diasereinin farmakokinetiğini modifiye eder ve bu yüzden bu gibi durumlarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) dozun düşürülmesi önerilir. Periyodik olarak renal fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Bazı hastalar tedavinin ilk haftasında günde iki kapsül alınmasından sonra dışkıda yumuşama veya diyare yaşayabilirler ve bu nedenle, ilk hafta için tedaviye günlük önerilen dozun yarısı (akşam yemeği ile birlikte günde bir kapsül REXENA) ile başlamak tavsiye edilebilir, önerilen doz ile tedavi (günde iki kapsül REXENA) daha sonra başlayabilir. Laksatifler REXENA ile birlikte alınmamalıdır.

Karaciğer bozukluklarının belirgin semptomları ortaya çıkarsa tedavi tamamen sonlandırılmalıdır.

Laktoz uyarısı

REXENA her dozunda 247 mg laktoz (spray dried) içermektedir. Nadir kalıtsal 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

Magnezyum, alüminyum ve kalsiyum içeren antiasitler, diasereinin sindirim sisteminden absorpsiyonunu azaltabilir. Beraber kullanımında; REXENA ile bu preparatların kullanımı arasında en az 2 saat ara olmalıdır.

Varfarin, fenitoin, sodyum valproat, tolbutamid, klorpropamid, indometazin, salisilik asit, glibenklamid, hidroklorotiazid ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile hiçbir farmakolojik etkileşimi görülmemiştir. Ek olarak; simetidin ve parasetamol ile de herhangi bir etkileşimi gözlenmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Diaserein kullanmış hamilelerle ilgili klinik veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları hamileliğe, embriyonel/fetal gelişime, doğuma ya da doğum sonrası gelişime doğrudan ya da dolaylı zararlı etki göstermemiş (bkz 5.3) olsa da, REXENA gebe kadınlara reçete edilmemelidir.

Laktasyon dönemi

Diaserein, kendi grubundaki diğer ilaçlar gibi, az miktarda da olsa anne sütünde görülebilir. Bu nedenle REXENA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yapılmış hayvan çalışmalarında diaserein fertilite veya üreme fonksiyonuna advers bir etki göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diasereinin makine ve araç kullanımını etkileyen herhangi bir bilinen sedatif etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Diaserein tedavisinde aşağıdaki yan etkiler gözlenmiştir. Bunlar kendiliğinden geri dönüşümlü yahut tedavinin kesilmesi ile geri dönüşümlüdür.

Sıklıklar şu şekilde 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).

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Diyare, abdominal ağrı

Yaygın: Yumuşak dışkı, dışkı sıklığı artışı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok yaygın: İdrarda renk bozulması (Klinik olarak anlamlılığı olmayan daha yoğun renklenme)

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Karaciğer hücre hasarı gibi az sayıda karaciğer fonksiyon bozukluğu rapor edilmiştir (bkz 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Kaşıntı, kızarıklık ve egzama rapor edilmiştir.

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 durumunda şiddetli diyare görülebilir. Acil önlem olarak hidroelektrolitik su elektrik dengesi sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antiinflamatuvar ve antiromatizmal nonsteroidal ajanlar

ATC kodu: M01AX21

In vitro çalışmalar diaserein ve aktif metaboliti rheinin, interlökin-1 β (IL-1 β) gibi pro-inflamatuvar, pro-katabolik sitokinlerin üretimini ve aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. İnterlökin 1 β , kıkırdak yıkımında, sinoviyal enflamasyonda ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesinde rol alan, sitokinlerin, siklooksijenazın, prostoglandinlerin, nitrik oksidin ve matriks metalloproteinazlarının da dahil olduğu pek çok pro-inflamatuvar faktörün yapımını tetikleme özelliği ile inflamasyonda ve kıkırdak yıkımında önemli bir role sahiptir.

Aynı zamanda, *in vitro* olarak diaserein, IL-1 β varlığında bile transformik büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi kıkırdak büyüme faktörlerinin yapımını stimüle ettiği görülmüştür. *In vitro* çalışmalar diaserein, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve hiyaluronik asit gibi kıkırdak matriksi komponentlerinin sentezini uyardığını göstermiştir. Farklı hayvan modellerinde yapılan osteoartrit çalışmaları diaserein, tedavi yapılmayan osteoartrit kontrollerine göre osteoartritte kıkırdak kaybını sürekli olarak azalttığını göstermiştir.

2-8 ay süren randomize edilmiş klinik çalışmalar diaserein osteoartritin semptomlarını (ağrı ve eklem fonksiyonları) düzeltmekte etkili olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmalar başlangıç etkisinin geç ortaya çıktığını (2-4 hafta), belirgin etkinin 4-6 hafta sonra alındığını ve bu etkinin tedavi kesildikten en az 3 ay sonraya kadar devam ettiğini göstermiştir. Diaserein prostaglandin sentezini inhibe etmediği için non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla alındığında dahi gastroduodonal toksisiteye neden olmaz. Bu nedenle tedavinin ilk ayında non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar gibi çabuk etki eden bir ilaçla birlikte reçete edilebilir.

Diaserein kıkırdak degradasyonundaki uzun dönem tedavi etkinliğini gözlemlemek için kalça osteoartriti 507 hastada 3 yıllık, çift kör, plasebo kontrollü çalışma yapılmış, etkinlik için radyografi kullanılarak eklem aralığı daralması (JSN) ölçülmüştür. Hastalar 3 yıl boyunca ya (2x50 mg günde) diaserein ya da plasebo almıştır. Sonuçlar göstermektedir ki tedavi edilen hastalardan (ITT) diaserein verilenlerin %50,7'sinde plasebo verilenlerin (p=0,036) %60,4'ünde

eklem aralığı daralmasında radyolojik ilerleme olmuştur. Özet olarak; sonuçlar göstermiştir ki diaserein ile tedavi edilen grupta radyografik ilerleme önemli ölçüde daha az ve daha geç görülür. Bu, her iki popülasyon çalışmasında gözlenmiştir (ITT ve tamamlayıcı popülasyonda).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Oral alımdan sonra diaserein sistemik dolaşıma geçmeden önce deasetillenir ve absorbe edilir, metabolize olur ve rhein ve konjugatları olarak vücuttan atılır. Tüm farmakokinetik bilgiler bu aktif maddeye göre alınır.

Emilim:

Diaserein oral olarak alındıktan sonra birinci hepatik geçişe uğrar ve tamamen rheine deasetillenir. Diaserein tek 100 mg'lık dozu alındıktan sonra doruk plazma değeri (C_{maks}) 8-10 µg/ml serbest rheindir. Aç, sağlıklı gönüllülere verildikten sonra T_{maks} değerleri 1,8-2,0 saattir. Standart bir yemekle beraber alınması absorpsiyon prosesinde gecikme sağlar ve T_{maks} 'ı uzatır, bu da daha yüksek bir biyoyararlılık sağlar (AUC'de %25 civarında artış). Bu yüzden, ilacı yemekle beraber almak uygundur.

Dağılım:

Konjuge olmamış rheinin neredeyse tamamı (%99'dan fazlası) çoğu albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır ve terapötik konsantrasyonlarda sıklıkla kullanılan ilaçlarla yer değiştirmez.

Kararlı durumda ortalama dağılım hacmi (V_{ss}/F) yaklaşık 17,1 litredir.

Biyotransformasyon:

Diaserein, başlıca pre-sistemik olarak çok hızlı rheine metabolize olur ve her canlı türünde farklı biçimlere konjuge olur.

Eliminasyon:

Plazma yarılanma süresi ($t_{1/2}$), yaklaşık 5-7 saattir.

Dışarı atılımı asıl olarak böbreklerden rhein ve rhein konjugatları (glukorin ve sulfuronid) şeklindedir ve bunlar idrar renginin koyulaşmasına neden olur. 50-100 mg'lık dozun oral alınmasından sonra toplam diaserein yaklaşık %50'si idrardan rhein ve çoğunlukla (%90'dan fazlası) rheinin sülf- ve gluko- konjuge formları olarak atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

50-200 mg arasında diaserein kullanılarak yapılmış linearite serbest ve total rhein için C_{maks} ve AUC, verilen dozlarla orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İlimli ya da orta hepatik yetmezliği olan sirozlu hastalarda aynı yaştaki sağlıklı referans gruba oranla plazma ve idrar konsantrasyon sonuçlarından elde edilen rheinin farmakokinetik parametrelerinde istatistiksel olarak belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Sonuç olarak, bu hastalarda diaserein dozunu azaltmak gerekli değildir. Buna rağmen, şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda diaserein kullanımı kontrendikedir (bkz 4.2 ve 4.3). Diğer yandan, sağlıklı ve renal yetmezliği olan hastaların karşılaştırılması gösteriyor ki şiddetli renal yetmezliği olanlarda (kreatin klerensi 30 ml/dk'dan az) rheinin renal klerensinde bir azalma ile beraber AUC ve terminal yarılanma-ömrü ($t_{1/2}$) çok anlamlı bir artış gösterir. Sonuç olarak, diaserein günlük dozu bu tip hastalarda %50 düşürülmelidir. Orta düzey renal yetmezliği olan hastalarda günlük doz değiştirilmemesi tavsiye edilir (bkz 4.2). Son olarak, yaşlı hastalar genç sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında yaşla orantılı olarak AUC ve serbest rheinin terminal yarılanma ömründe ($t_{1/2}$) artma gözlenmiştir. Buna rağmen, bu bulgularla bu hastalarda önemli doz

modifikasyonuna gerek olduğu sonucuna varılmamıştır. Bu nedenle, bölüm 4.2’de de belirtildiği gibi, yaşlı hastalar için verilen doz yetişkinlere verilenle aynıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İlacın kemirgenlere oral olarak verildiği akut toksikoloji çalışmalarında LD₅₀ değeri 2,000 mg/kg’dan daha fazladır. Başlıca klinik belirti diyaredir. Uygulanan dozla doğru orantılı olan laksatif etki, sıçan ve köpeklere tekrarlanan uygulamalardan sonra en sık görülen yan etkidir. Sıçanlarda yapılan çalışmaların sonuçları diasereinin fertilitite veya üreme fonksiyonlarını etkilemediğini kanıtlamıştır. Sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda yapılmış çalışmalar herhangi bir teratojenik veya genotoksisite belirtisi göstermemiştir. Ek olarak maternal toksisiteye sebep olmayan dozlarda diasereinin, doğum sayısına veya yavrunun doğum sonrası gelişimi üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Preklinik veriler güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanmış doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesi gibi rutin çalışmalara dayanan özel bir risk göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (spray dried)

Magnezyum stearat

Opak-beyaz renkte sert jelatin kapsül (No:I)

Kapsül yapısındaki boyar madde: Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C’nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

60 kapsül içeren PVDC/ Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : 34460 İstinye - İstanbul

Tel : (212) 362 18 00

Fax : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

219/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.05.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ