

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RECTONİD % 0,2 rektal merhem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Gliseril trinitrat 2 mg/g

Yardımcı maddeler:

Propilen glikol 4,80 g/g

Lanolin 0,60 g/g

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Rektal merhem

Beyaz, opak, homojen merhem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

RECTONİD, kronik anal fissürlere bağlı ağrıların tedavisinde kullanılır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler: Genel doz anal kanala günde üç kez yaklaşık 1-1,5 cm merhemin uygulanmasıdır.

Tedavi 8 saatte 1 defa uygulanır.

Anal fissür için, 2 hafta sonra doktorunuzun gerekli görmesi durumunda tedaviye 2-4 hafta devam edilebilir.

Hemoroidektomi için, ilk 2 haftadan sonra doktorunuzun gerekli görmesi durumunda tedaviye 2 hafta daha devam edilebilir.

Uygulama şekli:

Haricen kullanılır.

RECTONİD tüpü kutusunda bir doz ölçüm çizelgesi vardır. Doz bu ölçüm çizelgesine göre ayarlanır. Seçilen parmağa plastik bir sargı ya da pamuk kılıfı şeklindeki parmaklık takılabilir. Ölçüm çizelgesine göre çekilen merhem (yaklaşık 375 mg) yavaşça parmağın ucuna alınır. Parmak ilk el parmağı eklemine kadar (parmak boğumuna kadar yaklaşık 1-1,5 cm) kadar hafifçe anal kanala sokulur ve merhem anal kanala dairesel olarak sürülür. İşlem sonunda eller yıkanır ve parmaklık atılır (Tuvalete atmayınız).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili ek bir bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

RECTONİD' in çocuklarda ve 18 yaşı'n altındaki ergenlerde kullanımı, emniyeti ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

RECTONİD' in yaşlı hastalarda kullanımı ile ilgili bilgi yoktur.

4.3.Kontrendikasyonlar

- RECTONİD, gliseril trinitrat veya merhem'in içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.
- RECTONİD, sildenafil sitrat, tadalafil, vardenafil ve diğer uzun etkili gliseril trinitrit (GTN) ürünleri izosorbit dinitrat ve amil veya bütıl nitrit gibi nitrik oksit donörleri ile birlikte kullanıldığında kontrendikedir.
- Postural hipotansiyonu olan hastalarda veya ağır intrakraniyal basıncı artmış (kafa travması ya da beyin kanaması gibi) ya da serebral dolaşımı yetersiz hastalarda, migren, tekrarlayan baş ağrısı olan hastalarda,
- Aort ya da mitral stenoza olan hastalarda,
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatisi olan hastalarda,
- Konstriktif perikarditi ya da perikardiyal tamponadı olan hastalarda,
- Belirgin anemisi olan hastalarda,
- Dar açılı glokoma olan hastalarda kontrendikedir.
- Hipotansiyona neden olabileceğinden çözülebilir guanilat siklaz uyarıcısı ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- RECTONİD' in risk/fayda oranı bireysel olarak belirlenmelidir. Bazı hastalarda RECTONİD tedavisini takiben şiddetli baş ağrısı oluşabilir. Bazı durumlarda doğru dozun yeniden değerlendirilmesi önerilir. Risk-fayda oranının negatif olduğu hastalarda, RECTONİD tedavisi hekim kontrolünde kesilmeli ve diğer terapötik veya cerrahi girişimlere başlanmalıdır.
- Şiddetli karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalarda RECTONİD dikkatli kullanılmalıdır.
- Yetersiz perfüzyonun beyin, kalp, karaciğer ve böbrek üzerindeki olası zararlı etkileri ve buna bağlı olarak iskemi, tromboz ve bu organların fonksiyon değişikliği riskinden dolayı, özellikle uzun süreli aşırı hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Postüral hipotansiyonu en aza indirmek için hastalara yatar veya oturur pozisyondan dik pozisyona geçerken veya ayağa kalkarken yavaşça pozisyon değiştirmeleri tavsiye edilmelidir. Bu tavsiye özellikle kan hacmi düşük olan ve diüretik tedavisi gören hastalar için önemlidir. Gliseril trinitrat kaynaklı hipotansiyona paradoksal bradikardi ve artmış angina pectoris eşlik edebilir. Yaşlılar, özellikle ani yükselmelerde postural hipotansiyon gelişimine daha duyarlı olabilir. RECTONİD'in yaşlılarda kullanımına ilişkin özel bir bilgi mevcut değildir.
- Alkol hipotansif etkisini artırabilir.
- Eğer doktorlar akut miyokard enfarktüsü ya da konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda Gliseril trinitrat merhem kullanmayı seçmişlerse, potansiyel hipotansiyon ve taşikardi risklerinden kaçınmak için hasta mutlaka klinik ve hemodinamik açıdan çok dikkatle

izlenmelidir.

- Hemoroide bağı kanamalar artarsa tedavi sona erdirilmelidir.
- Eğer anal bölgede ağrı ısrarcı olursa, ağrıya neden olabilecek diğer faktörlerin teşhisi gerekebilir.
- Gliseril trinitrat idrarda vanil mandelik asit ve katekolaminlerin ölçümünü engelleyebilir.
- Diğer pek çok medikal ürünle birlikte verildiğinde dikkatli olunmalıdır (bkz.4.5).
- İçeriğinde bulunan lanolin nedeni ile lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatite) sebebiyet verebilir.
- İçeriğinde bulunan propilen glikol ciltte irritasyona neden olabilir.
- İçeriğinde bulunan lanolin koyun yünü yağından elde edilmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- RECTONİD, vazodilatörler, kalsiyum kanal blokörleri, ADE inhibitörleri (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri), beta blokörler, diüretikler, anti-hipertansifler, trisiklik antidepresanlar ve majör trankilizanlarla birlikte kullanıldığında RECTONİD'in kan basıncını düşürücü etkisi potansiyalize olabilir. Bu yüzden bu ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.
- Organik nitratların hipotansif etkisi, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörlerinin, örn. sildenafil, tadalafil ve vardenafil eş zamanlı kullanımı ile artabilir. (bkz. Bölüm 4.3).
- RECTONİD ile birlikte alkol tüketimi ilacın etkisini potansiyelize edebilir.
- RECTONİD' in, isosorbid dinitrat ve amil veya bütıl nitrit gibi NO donörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.
- Asetil sistein RECTONİD' in vazodilatör etkisini potansiyelize edebilir.
- RECTONİD ile birlikte plazminojen aktivatörü olan alteplaz verildiğinde, ilacın trombolitik etkisinde azalma olabilir.
- RECTONİD, heparin ile birlikte verildiğinde, heparinin etkisinde azalma olabilir. Kan koagülasyon parametrelerinin yakın takibi gereklidir ve heparinin dozu ayarlanmalıdır. RECTONİD tedavisi bittikten sonra PTT de ani bir artış olabilir. Bu yüzden heparin dozunun azaltılması gerekebilir.
- RECTONİD' in dihidroergotamin'le birlikte kullanımı dihidroergotamin'in biyoyararlanımı artırarak koroner vazokonstriksiyona neden olabilir.
- Oral asetilsalisilik asit ve non steroidal antienflamatuar ilaç kullanımının RECTONİD' in terapötik cevabını azaltabileceği unutulmamalıdır.
- Çözülebilir guanilat siklaz uyarıcısı olan riosiguat ile RECTONİD' in birlikte kullanımı hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle RECTONİD ile riosiguatın birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz.bölüm 4.3).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

RECTONİD'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Bu nedenle nitrogliserin gebe bir kadına verildiğinde fetal zarar verip vermeyeceği ya da çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların doğurganlık kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum sonrası gelişim üzerine etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. RECTONİD gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Gliseril trinitratın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Emziren annelerde güvenliliği çalışılmamıştır. Bu nedenle emziren annelerde dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan deneylerinde üreme yeteneğini etkilememiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RECTONİD bazı hastalarda özellikle ilk kullanımda baş dönmesi, sersemlik, bulanık görme, baş ağrısı ya da yorgunluğa neden olabilir. Hastaların RECTONİD kullanırken araba kullanma ya da makine çalıştırma konusunda dikkatli olmaları gereklidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Gliseril trinitrata karşı advers reaksiyonlar genellikle doza bağlıdır ve bu reaksiyonların neredeyse tamamı vazodilatör aktivitenin sonucudur. Şiddetli olabilen baş ağrısı en sık bildirilen yan etkidir. Gliseril trinitrat 4 mg/g Rektal Merhem ile yapılan Faz III klinik çalışmalarda hafif, orta ve şiddetli baş ağrısı insidansı %18, %25 ve %20 bulunmuştur. Önceden migren veya tekrarlayan baş ağrısı öyküsü olan hastalarda tedavi sırasında baş ağrısı gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.3). Baş ağrısı, özellikle daha yüksek dozlarda, her günlük dozda tekrarlayabilir. Baş ağrısı hafif analjeziklerle tedavi edilebilir, (örn, parasetamol) ve tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür.

Her bir sistem organ sınıfı içinde advers etkiler, sistem organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda verilmektedir: 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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Methemoglobinemi

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşıırı duyarlılık, Anaflaktoid reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, bayılma

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Seyrek: Hipotansiyon

Çok seyrek: Kreşendo angina

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Ortostatik hipotansiyon, flushing, senkop

Çok seyrek: Rebound hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide bulantısı

Yaygın olmayan: Diyare, anal rahatsızlık, kusma, rektal kanama, rektal düzensizlik

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık, anal yanma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Anüs bölgesinde yanma hissi, kontakt dermatit, kızarıklık ve ağrı

Çok nadiren, normal dozlarda organik nitratlar, normal görünen hastalarda methemoglobinemiye neden olmuştur. Kızarma, kararsız angina ve yoksunluk hipertansiyonu da oluşabilir.

Bazı hastalarda baş dönmesi ve hipotansiyon (ortostatik hipotansiyon dahil), tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilir.

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

Kazara aşırı dozda RECTONİD rektal merhem kullanımı, hipotansiyon ve refleks taşikardiye yol açar. Nitrogliserinlerin vazodilatör etkileri için spesifik bir antidot bilinmemektedir ve

nitrogliserin doz aşımı tedavisi olarak kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Nitrogliserin doz aşımına bağlı hipotansiyonun venodilatasyon ve arteryal hipovoleminin bir sonucu olması nedeniyle, bu durumda mantıklı bir tedavi santral sıvı hacminin artırılmasına yönelik olmalıdır. Pasif egzersizle hastanın bacaklarının yukarıya doğru kaldırılması yeterli olabilir, ancak normal salin ya da benzeri bir sıvının intravenöz infüzyonu da gerekebilir. Nadir olarak görülen şiddetli hipotansiyon ve şok durumlarında resüsitasyon tedavisi gerekebilir.

Aşırı dozda methemoglobinemiye neden olabilir. Bu durum metilen mavisi infüzyonu ile tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Hemoroid ve Anal Fissürlerin Tedavisinde Topikal Kullanılan İlaçlar
ATC kodu: C05AE01

Etki mekanizması

RECTONİD' in etkin maddesi gliseril trinitrattır. Gliseril trinitrat vasküler düz kasta gevşetici etkisini salınan nitrik oksit (NO) aracılığı ile gösterir. İntraanal yolla gliseril trinitrat uygulandığında internal anal sfinkterde gevşeme meydana gelir.

İnternal anal sfinkterin, yani anal sfinkterin iç kısmının hipertonisitesi anal fissür oluşumunu hazırlayan bir faktördür. Anodermdeki kan damarına akış internal anal sfinkter (IAS) üzerindedir. Bu nedenle IAS hipertonisitesi kan akışını azaltabilir ve bu bölgede iskemiye neden olabilir.

Rektum distansiyonu (dolgunluğu) anarektör inhibitör refleks ve internal anal sfinkterin gevşemesiyle sonuçlanır. Bu reflekse aracılık eden sinirler bağırsak cidarına yerleşmiştir. Bu sinirlerden NO nörotransmitterinin salınımı internal anal sfinkter fizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Spesifik olarak NO insanlarda, IAS'ı gevşeterek sonuçlanan anorektör inhibitör reflekse aracılık etmektedir. Bir NO donörü olan gliseril trinitratın topik olarak uygulanması anal basınçta azalma ve anoderm kan akışında düzelmeye sonuçlanan farmakolojik bir sfinkterotomiye başlatır.

Ağrı üzerindeki etkisi

Üç Faz III klinik çalışmada, Gliseril trinitrat 4 mg/g Rektal Merhem'in, 100 mm'lik bir görsel analog skala kullanılarak ölçülen, kronik anal fissür ile ilişkili ortalama günlük ağrı yoğunluğunu plaseboya kıyasla iyileştirdiği gösterilmiştir. İlk çalışmada, Gliseril trinitrat 4 mg/g Rektal Merhem, 21 günden uzun uygulamanın ardından ortalama ağrı şiddetini 4,3 mm (başlangıç 25,7 mm) plasebo ile karşılaştırıldığında, 13,3 mm (başlangıç 39,2 mm) azalttı ($p<0,0063$) ve 56 günden uzun uygulamanın ardından ise sırasıyla 6,9 mm ile karşılaştırıldığında, 18,8 mm azalttığı görüldü ($p<0,0001$). Bu, 21 gün boyunca %17,2 ve 56 gün boyunca %21,1'lik bir tedavi etkisine (Gliseril trinitrat 4 mg/g Rektal Merhem ve plasebo için yüzde değişim arasındaki fark) karşılık gelir. İkinci çalışmada, Gliseril trinitrat 4 mg/g Rektal Merhem, 21 günden uzun uygulamanın ardından ortalama günlük ağrı şiddetini 47,7 mm

(başlangıç 34,0 mm) plasebo ile karşılaştırıldığında, 11,1 mm (başlangıç 33,4 mm) azalttı ($p<0,00388$) ve 56 günden uzun uygulamanın ardından ise sırasıyla 13,8 mm ile karşılaştırıldığında, 17,2 mm azalttığı görüldü ($p<0,0039$).

Bu, 21 günden uzun uygulama %10,6 ve 56 günden uzun uygulama %10,9'luk bir tedavi etkisine karşılık gelir. Üçüncü çalışmada, Gliseril trinitrat 4 mg/g Rektal Merhem, plasebo için 24,9 mm'ye (başlangıç 54,1 mm) kıyasla 21 günden uzun uygulama ortalama günlük ağrı yoğunluğunu 28,1 mm (başlangıç 55,0 mm) ve 56 günden uzun uygulama 35,2 azalttı. mm, sırasıyla 33,8 mm'ye ($p<0,0447$) kıyasla. Bu, 21 günden uzun uygulama %5,1 ve 56 günden uzun uygulama %1,5'lik bir tedavi etkisine karşılık gelir.

İyileşme üzerindeki etkisi

Her üç çalışmada da, Gliseril trinitrat 4 mg/g Rektal Merhem ile tedavi edilen hastalarda anal fissürlerin iyileşmesi, plasebodan istatistiksel olarak farklı değildi. RECTONİD, kronik anal fissürün iyileşmesi için endike değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Gliseril trinitrat oral mukozadan hızlı bir şekilde absorbe olur ve böylece hemen etkisi başlar. Gastrointestinal kanaldan da hızlı bir şekilde absorbe olur ve karaciğerde ilk geçiş etkisine uğradığı için biyoyaralanımı azalır. Gliseril trinitrat içeren merhemlerin deri yolu ile verildiğinde absorbe olduğu gösterilmiştir.

Dağılım:

Gliseril trinitrat' ın dağılım hacmi yaklaşık 3L / kg'dır ve bu volümün atılımı çok hızlı bir şekilde gerçekleşir.

Biyotransformasyon:

Bilinen enterohepatik metabolizma yerleri kırmızı kan hücreleri ve vasküler cidarlardır. Gliseril trinitrat metabolizmasının başlangıç ürünleri, inorganik nitrat ve 1,2 ve 1,3-dinitrogliserollerdir. Dinitratlar gliseril trinitrattan daha az etkin vazodilatörlerdir, ancak bunların serumda kalış süresi daha uzundur. Bunların internal anal sfinkterin gevşemesine katkısı bilinmemektedir. Daha ileri aşamada dinitratlar vazoaktif-olmayan mononitratlara ve son olarak da gliserol ve karbondioksit metabolize olur.

Eliminasyon:

Yaklaşık 1 L/kg/dakika olarak gözlenen klirens, büyük ölçüde hepatik kan akışı yoluyla olur.

Doğrusallık / doğru olmayan durum:

İlacın lineer ve nonlinear kinetiği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekrarlanan doz toksisite çalışmaları

RECTONİD ile yapılmış sistemik toksisite çalışmaları yoktur. Oral olarak yüksek dozlarda uzun süreli tedavide gliseril trinitrat uygulandığında, methemoglobinemi, testiküler atrofi ve aspermatogenez gibi toksik etkilere sahip olabildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat bu bilgiler terapötik kullanım koşulları altında insanlar için özel bir bulguyu göstermemektedir.

Mutajenik ve karsinojenik etki

Gliseril trinitrat ile yapılan prelinik çalışmalardan elde edilen bilgiler sadece *S. typhimurium* TA1535 tiplerinde genotoksositeye işaret etmektedir. Bununla birlikte terapötik kullanım koşulları altında karsinojenik riskin arttığı düşünülemez.

Üreme toksisitesi

Üreme toksisitesi ile ilgili yapılan çalışmalarda, Gliseril trinitrat (GTN) sıçanlara ve tavşanlara parenteral toksisite oluşturmayan dozlarda i.v., i.p. ve dermal olarak verildiğinde fertilitite veya embriyonik gelişmeler üzerine herhangi bir yan etki göstermemiştir.

Teratojenik etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda fetotoksik etki (doğum ağırlığında azalma) fetal gelişim sürecinde uterusun 1 mg/kg/gün (i.p.) ve 28 mg/kg/gün (dermal) dozların üzerinde maruz bırakılması ile görülebilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Propilen glikol

Katı vazelin

Lanolin (Koyun yünü yağından elde edilmiştir)

Akrilamid / Sodyum Akriloidimetiltaurat Kopolimer ve Isoheksadekan ve Polisorbat 80

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Açıldıktan sonra 8 hafta içinde tüketilmelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında, ağzı sıkıca kapalı ve orijinal ambalajında saklayınız. Ürünü dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 gram' lık alüminyum tüplerde

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Argis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Batı Sitesi Mahallesi 2307. Cad.

Gersan Sanayi Sitesi No: 80-82-86

Yenimahalle/ANKARA

Tel: 0 312 255 54 74

Fax: 0 312 255 54 72

8. RUHSAT NUMARASI

2022/193

9. İLK RUHSAT TARİHİ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ