

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rectogesic 4 mg/g rektalsalva.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Glyceryltrinitrat: 4 mg/g.

Ett gram rektalsalva innehåller 4 mg glyceryltrinitrat (GTN). Tillförd dos från 375 mg av denna formulering är cirka 1,5 mg GTN.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Salvan innehåller även 36 mg propylenglykol och 140 mg lanolin per gram rektalsalva.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Rektalsalva.

Benvit, slät, opak salvformulering.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rectogesic 4 mg/g rektalsalva är avsett för vuxna för att lindra smärta i samband med kronisk analfissur.

Vid den kliniska utvecklingen av läkemedlet har en måttlig effekt visats beträffande lindring av medelintensiteten av daglig smärta (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsväg: rektal användning

Vuxna:

Man kan sätta ett fingerskydd, t.ex. plastfilm eller en fingertuta, på det finger som används för att applicera salvan. (Fingertutor kan köpas separat på apoteket eller hos återförsäljare av sjukvårdsmaterial, och plastfilm finns i livsmedelsbutiker.) Fingret placeras längs en 2,5 cm lång doseringslinje som finns på utsidan av den kartong som Rectogesic levereras i, och en salvsträng som är lika lång som linjen kläms ut på fingertoppen med ett lätt tryck på tuben. Mängden salva som kläms ut är cirka 375 mg (1,5 mg GTN). Därefter förs det täckta fingret försiktigt in i analkanalen till den distala interfalangealeden (yttersta fingerleden) och appliceras runtom i analkanalen.

Tillförd dos från 4 mg/g-salvan är 1,5 mg glyceryltrinitrat. Dosen ska appliceras intraanalt var tolfte timme. Behandlingen kan fortgå tills smärtan avtar, upp till högst 8 veckor.

Rectogesic skall användas efter sviktande konservativ behandling för akuta symtom på analfissur.

Äldre (över 65 år):

Specifik information saknas om användningen av Rectogesic till äldre.

Patienter med lever- eller njurinsufficiens:

Specifik information saknas om användningen av Rectogesic till patienter med lever- eller njurinsufficiens.

Barn och ungdomar:

Rectogesic rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen glyceryltrinitrat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra organiska nitrater.

Samtidig behandling med fosfodiesteras typ 5 (PDE5)-hämmare, t.ex. sildenafilcitrat, tadalafil, vardenafil och andra organiska nitrater med kväveoxidgivare, såsom andra långtidsverkande glyceryltrinitratprodukter, isosorbiddinitrat och amyl- eller butylnitrit.

Postural hypotoni, hypotoni eller okorrigerad hypovolemi eftersom användningen av glyceryltrinitrat vid sådana tillstånd skulle kunna framkalla allvarlig hypotoni eller chock.

Ökat intrakraniellt tryck (t.ex. huvudtrauma eller hjärnblödning) eller otillräcklig cerebral cirkulation.

Migrän eller återkommande huvudvärk.

Aorta- eller mitralisstenos.

Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Konstriktiv perikardit eller perikardiell tamponad.

Uttalad anemi.

Trångvinkelglaukom.

4.4 Varningar och försiktighet

Förhållandet risk/nytta för Rectogesic måste fastställas på individuell basis. Vissa patienter kan få svår huvudvärk efter behandling med Rectogesic. I vissa fall bör det göras en ny bedömning av rätt dosering. För patienter där förhållandet risk/nytta bedöms vara negativt ska behandlingen med Rectogesic sättas ut under ledning av en läkare och andra terapeutiska eller kirurgiska åtgärder ska inledas.

Rectogesic ska användas med försiktighet till patienter med allvarlig lever- eller njursjukdom.

Kraftig hypotoni, i synnerhet under längre perioder, måste undvikas eftersom skadliga effekter kan uppstå på hjärna, hjärta, lever och njure på grund av dålig genomblödning och den medföljande risken för ischemi, trombos och förändrad funktion i dessa organ. Patienterna bör informeras om att långsamt ändra ställning när de reser sig från liggande eller sittande för att minimera postural hypotoni. Detta råd är särskilt viktigt för patienter med låg blodvolym och med diuretikabehandling. Paradoxal bradykardi och förvärrad angina pectoris kan åtfölja glyceryltrinitratinducerad hypotoni. Äldre kan vara mottagligare för att utveckla postural hypotoni, i synnerhet om de reser sig snabbt. Det finns ingen särskild information beträffande användning av Rectogesic för äldre.

Alkohol kan förstärka de hypotona effekterna av glyceryltrinitrat.

Om läkaren väljer att använda glyceryltrinitratsalva för patienter med hjärtstörningar, t.ex. akut myokardinfarkt eller kronisk hjärtinsufficiens, krävs en omsorgsfull klinisk och hemodynamisk monitorering för att undvika de potentiella riskerna för hypotoni och takykardi.

Om blödning associerad med hemorrojder ökar, ska behandlingen avslutas.

Denna formulering innehåller propylenglykol och lanolin vilka kan ge upphov till hudirritation och hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit).

Om analsmärta kvarstår kan det krävas en differentialdiagnos för att utesluta andra orsaker till smärtan.

Glyceryltrinitrat kan störa mätningen av katekolaminer och vanillylmandelsyra i urinen eftersom det ökar utsöndringen av dessa ämnen.

Samtidig behandling med ett flertal andra läkemedel skall hanteras med försiktighet. Se specifik information i avsnitt 4.5.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med andra kärlvidgande medel, kalciumblockerare, ACE-hämmare, betablockare, diuretika, blodtryckssänkande medel, tricykliska antidepressiva medel och starka lugnande medel, liksom alkoholförtäring, kan förstärka de blodtryckssänkande effekterna av Rectogesic. Därför måste samtidig behandling med dessa läkemedel övervägas noga innan behandling med Rectogesic inleds.

Organiska nitraters blodtryckssänkande effekter förstärks av samtidig administrering av fosfodiesteras typ 5 (PDE5)-hämmare, t.ex. sildenafil, tadalafil och vardenafil (se avsnitt 4.3).

Rectogesic är kontraindicerat för samtidig behandling med kväveoxidgivare såsom isosorbiddinitrat och amyl- eller butylnitrit (se avsnitt 4.3).

Acetylcystein kan förstärka de kärlvidgande effekterna av glyceryltrinitrat.

Samtidig behandling med intravenöst glyceryltrinitrat och intravenöst heparin leder till att heparinets effekt minskar. Noggrann monitorering av blodets koagulationsparametrar är nödvändig och heparindosen måste anpassas i enlighet med dessa. När Rectogesic satts ut kan en plötslig PTT-ökning uppstå. I detta fall kan det vara nödvändigt att sänka heparindosen.

Samadministrering av intravenöst glyceryltrinitrat och alteplas kan ge upphov till en minskning av den trombolytiska aktiviteten av alteplas.

Samadministrering av Rectogesic och dihydroergotamin kan öka biotillgängligheten av dihydroergotamin och leda till sammandragning av kranskärlen. Risker kan inte uteslutas att den terapeutiska effekten av Rectogesic kan förändras vid intag av acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska medel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet: Det finns inga tillgängliga data på effekten av Rectogesic på fertilitet hos människa. Studier på rätta tyder inte på några särskilda risker vid rekommenderad användning (se avsnitt 5.3).

Graviditet: Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med glyceryltrinitrat saknas. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Rectogesic ska inte användas under graviditet.

Amning: Det är okänt om glyceryltrinitrat utsöndras i modersmjölk. På grund av de potentiella skadliga effekterna på det ammade barnet (se avsnitt 5.3), rekommenderas det att Rectogesic inte används under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Rectogesic kan ge upphov till yrsel, svimningskänsla, dimsyn, huvudvärk eller trötthet hos vissa patienter, i synnerhet vid första användningen. Man bör varna patienter för att framföra fordon eller använda maskiner medan de använder Rectogesic.

4.8 Biverkningar

Hos patienter som behandlades med Rectogesic 4 mg/g rektalsalva var den vanligaste behandlingsrelaterade biverkningen dosrelaterad huvudvärk som förekom med en incidens på 57 %.

Biverkningar från kliniska studier visas enligt organsystemklassificering i nedanstående tabell. Inom organsystemklassen anges biverkningarna enligt frekvens med följande grupperingar: mycket vanlig (> 1/10), vanlig (>1/100 <1/10), mindre vanlig (>1/1000 <1/100).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	Huvudvärk
	Vanlig	Yrsel
Magtarmkanalen	Vanlig	Illamående
	Mindre vanlig	Diarré, anal obehag, kräkning, rektal blödning, rektal störning
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Pruritus, anal sveda och klåda
Hjärta och blodkärl	Mindre vanlig	Takykardi

Biverkningar av glyceryltrinitrat är vanligtvis dosrelaterade och nästan alla dessa reaktioner beror på kärlvidgande verkan. Huvudvärk, som kan vara svår, är den oftast rapporterade biverkningen.

I kliniska fas III-prövningar med Rectogesic 4 mg/g rektalsalva var incidensen av lindrig, måttlig och svår huvudvärk 18 %, 25 % respektive 20 %. Patienter som tidigare haft migrän eller återkommande huvudvärk löpte högre risk att utveckla huvudvärk under behandlingen (se avsnitt 4.3).

Huvudvärk kan vara återkommande vid varje daglig dos, i synnerhet vid högre doser. Huvudvärk kan behandlas med milda analgetika, t.ex. paracetamol, och går över då behandlingen avslutas.

Sällsynta fall av ortostatisk hypotoni som var förknippad med svindel- och yrselsymtom rapporterades i kliniska prövningar. Det fanns ingen urskiljbar dosrelaterad trend hos förekomsten av dessa händelser.

Händelserna med ortostatisk hypotoni var av lindrig intensitet hos majoriteten av dessa patienter, och det rapporterades inga händelser med svår ortostatisk hypotoni under de kliniska fas III-studierna.

Yrsel och svindel bidrog till att behandlingen med glyceryltrinitrat avbröts i ett fåtal fall.

Erfarenhet efter godkännande för försäljning

Eftersom dessa biverkningar erhålls från spontanrapportering, är frekvensen inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Centrala och perifera nervsystemet: Svimningskänsla, synkope

Blodkärl: Hypotoni, ortostatisk hypotoni

Immunsystemet: Överkänslighet, anafylaktoid reaktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: Irritation, utslag eller smärta vid appliceringsstället

Yrseln och hypotonin (inklusive ortostatisk hypotoni) kan hos vissa patienter vara så svår att det är motiverat att avbryta behandlingen.

Klasseffekter

I extremt sällsynta fall har vanlig dosering av organiska nitrater orsakat methemoglobinemi hos till synes normala patienter. Blodvallning, instabil angina och hypertoni vid utsättning kan också förekomma.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Oavsiktlig överdosering av Rectogesic kan leda till hypotoni och reflex takyardi. Ingen specifik antagonist till de kärlvidgande effekterna av glyceryltrinitrat är känd, och ingen intervention har blivit föremål för kontrollerade studier som en terapi för glyceryltrinitrat överdos. Eftersom hypotonin som associeras med glyceryltrinitratöverdos är resultatet av vaskulaturutvidgning och arteriell hypovolemi, så bör en välbetänkt terapi i denna situation riktas mot att öka den centrala vätskevolymen. Passiv höjning av patientens ben kan räcka, men även intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning eller likvärdig vätska kan behövas. I exceptionella fall av allvarlig hypotoni eller chock kan det krävas återupplivningsåtgärder.

Höga doser kan även ge upphov till methemoglobinemi. Detta ska behandlas med infusion av metylenblått.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappnande medel
ATC-kod: C05AE 01

Den huvudsakliga farmakologiska verkan av glyceryltrinitrat är relaxation av glatt muskulatur i kärl och förmedlas via frisättningen av kväveoxid. När glyceryltrinitratsalva appliceras intraanalt, så relaxeras den inre analsfinktern.

Hypertonicitet i den inre men inte den yttre analsfinktern är en predisponerande faktor vid bildandet av analfissurer. Blodkärnen till anus och omgivande hud går via den inre analsfinktern (IAS). Därför kan hypertonicitet i IAS därigenom minska blodflödet och orsaka ischemi i detta område.

Utvidgning av rektum leder till slutmuskelhämmande reflex och relaxation av den inre analsfinktern. Nerverna som förmedlar denna reflex ligger i tarmväggen. Frisättning av neurotransmittorn NO från nerver av denna typ spelar en viktig roll i den inre analsfinkterns fysiologi. Specifikt förmedlar NO den slutmuskelhämmande reflexen hos människa genom att relaxera IAS.

Sambandet mellan IAS-hypertonicitet och -spasm och förekomsten av en analfissur har fastställts. Patienter med kronisk analfissur har ett signifikant högre genomsnittligt maximalt analt tryck i vila än kontroller, och blodflödet i anus och omgivande hud hos patienter med kronisk analfissur var signifikant lägre än hos kontrollerna.

Hos patienter vilkas fissurer läkt efter en sfinkterotomi påvisades en reduktion i det anala trycket och en förbättring av blodflödet i anus och omgivande hud, vilket ger ytterligare belägg för att analfissurer är av ischemisk natur. Topisk applicering av en NO-givare (glyceryltrinitrat) relaxerar analsfinktern, vilket leder till en reduktion av det anala trycket och ett förbättrat blodflöde i anus och omgivande hud.

Effekt på smärta

I tre kliniska fas III-prövningar har det visat sig att Rectogesic 4 mg/g rektalsalva lindrade den genomsnittliga dagliga smärtan som associeras med kronisk analfissur jämfört med placebo, skattat med en 100 mm visuell analog skala. I den första studien minskade Rectogesic 4 mg/g rektalsalva den genomsnittliga dagliga smärtintensiteten under 21 dagar med 13,3 mm (vid studiestart 39,2 mm) jämfört med 4,3 mm (vid studiestart 25,7 mm) för placebo ($p < 0,0063$) respektive under 56 dagar med 18,8 mm jämfört med 6,9 mm ($p < 0,0001$). Detta motsvarar en behandlingseffekt (differens mellan den procentuella förändringen för Rectogesic och placebo) på 17,2 % under 21 dagar och 21,1 % under 56 dagar. I den andra studien minskade Rectogesic 4 mg/g rektalsalva den genomsnittliga dagliga smärtintensiteten under 21 dagar med 11,1 mm (vid studiestart 33,4 mm) jämfört med 7,7 mm (vid studiestart 34,0 mm) för placebo ($p < 0,0388$) respektive under 56 dagar med 17,2 mm jämfört med 13,8 mm ($p < 0,0039$). Detta motsvarar en behandlingseffekt på 10,6 % under 21 dagar och 10,9 % under 56 dagar. I den tredje studien minskade Rectogesic 4 mg/g rektalsalva den genomsnittliga dagliga smärtintensiteten under 21 dagar med 28,1 mm (vid studiestart 55,0 mm) jämfört med 24,9 mm (vid studiestart 54,1 mm) för placebo ($p < 0,0489$) respektive under 56 dagar med 35,2 mm jämfört med 33,8 mm ($p < 0,0447$). Detta motsvarar en behandlingseffekt på 5,1 % under 21 dagar och 1,5 % under 56 dagar.

Effekt på läkning

I samtliga tre studier skilde sig inte läkningen av analfissurer hos patienter som behandlats med Rectogesic 4 mg/g rektalsalva statistiskt från placebo. Rectogesic är inte indicerat för läkning av kronisk analfissur.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Distributionsvolymen för glyceryltrinitrat är cirka 3 liter/kg och elimineras från denna volym med extrem snabbhet, vilket resulterar i en halveringstid i serum på cirka 3 minuter. Observerade elimineringsfrekvenser (nära 1 liter/kg/min) överskrider kraftigt det hepatiska blodflödet. Röda blodkroppar och kärlväggar är kända ställen för extrahepatisk metabolism. De initiala produkterna i metabolismen av glyceryltrinitrat är oorganiskt nitrat och 1,2- och 1,3-dinitroglycerolerna. Dinitraterna är inte lika effektiva kärlvidgare som glyceryltrinitrat, men är mer långlivade i serum. Deras bidrag till avslappningen i den inre analsfinktern är okänt. Dinitraterna metaboliseras vidare till icke-vasoaktiva mononitrater och slutligen till glycerol och koldioxid. Hos sex friska försökspersoner var den genomsnittliga biotillgängligheten för glyceryltrinitrat, applicerat i analkanalen som 0,2 %-salva, cirka 50 % av dosen på 0,75 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepad dos toxicitet

Inga systemiska toxicitetsstudier har utförts med Rectogesic. Publicerade data tyder på att höga orala doser av glyceryltrinitrat kan ha toxiska effekter (methemoglobinemi, testikelatrofi och aspermatogenes) vid långvarig behandling. Dessa fynd utgör inte några särskilda risker för människor vid normalt terapeutiskt bruk.

Mutagenitet och karcinogenitet

Data från prekliniska studier med GTN indikerar enbart genotoxiska effekter i den reparationsdefekta *S. typhimurium*-stammen TA1535. Livslång administrering av GTN i kosten till gnagare ledde till slutsatsen att nitroglycerin inte har några karcinogena effekter som är relevanta för det terapeutiska dosområdet hos människa.

Reproduktionstoxicitet

Studier av reproduktionstoxicitet på råttor och kaniner med intravenös, intraperitoneal och dermal administrering av glyceryltrinitrat visade inte några biverkningar på fertilitet eller embryonal utveckling vid doser som inte inducerade toxicitet hos föräldrarna. Ingen teratogenitet har observerats. Hos råttor sågs fetotoxiska effekter (lägre födelsevikter) vid doser över 1 mg/kg/d (intraperitonealt) och 28 mg/kg/d (dermalt) efter *in utero*-exponering under fetal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol
Lanolin
Sorbitanseskvioleat
Hårt paraffin
Vitt, mjukt paraffin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Sedan tuben öppnats: 8 veckor

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.
Får ej frysas.
Tillslut tuben väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 g
Aluminiumtuber med vita skruvhattar av polyetylen, icke-perforerande

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22988

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-08-18 / 2009-08-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-12