

## Valmisteyhteenveto

### *Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide*

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide.

#### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Glyseryylitrinitraatti: 4 mg/g

Yksi gramma rektaalivoidea sisältää 4 mg glyseryylitrinitraattia (GTN). 375 milligrammassa voidetta on noin 1,5 mg glyseryylitrinitraattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi gramma rektaalivoidea sisältää myös 36 mg propyleeniglykolia ja 140 mg lanoliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

#### 3. LÄÄKEMUOTO

Rektaalivoide.

Luonnonvalkoinen, läpikuultamaton, tasainen voide.

#### 4. KLIINiset TIEDOT

##### 4.1 Käyttöaiheet

Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide on tarkoitettu aikuisten kroonisen peräaukon haavauman aiheuttaman kivun lievitykseen.

Päivittäisen kivun vähäinen lievittyminen on osoitettu kliinisen lääkekehityksen aikana (ks. kohta 5.1).

##### 4.2 Annostus ja antotapa

**Antoreitti: *peräaukkoon***

##### **Aikuiset:**

Sormessa voidaan käyttää kelmua tai sormisuojausta, kun voidetta levitetään. (Sormisuoja saa apteekista ja kirurgisten tarvikkeiden jälleenmyyjiltä erikseen ja kelmua saa päivittäistavarakaupasta.) Suojattu sormi asetetaan valmisteeseen ulkopakkauksessa olevan 2,5 cm:n annosteluviivan viereen ja tuubista puristetaan varovasti viivan pituinen määrä voidetta sormenpäähän. Kerrallaan käytettävän voiteen määrä on noin 375 mg (1,5 mg glyseryylitrinitraattia). Suojattua sormeä työnnetään varovaisesti peräaukkokanavaan sormen ensimmäiseen niveleen saakka, ja voide levitetään peräaukkokanavan reunoille.

Glyseryylitrinitraattiannos 4 mg/g -voiteessa on 1,5 mg. Voidetta levitetään peräaukon sisäpuolelle kahdentoista tunnin välein. Hoitoa voidaan jatkaa siihen saakka, kunnes kipu häviää, mutta kuitenkin korkeintaan 8 viikon ajan.

Rectogesic-valmistetta tulee käyttää peräaukon akuuttien haavaumien hoitoon perinteisen hoidon epäonnistuttua.

**Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat):**

Rectogesic-valmisteen käytöstä iäkkäiden potilaiden hoitoon ei ole saatavilla yksityiskohtaista tietoa.

**Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:**

Rectogesic-valmisteen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei ole saatavilla yksityiskohtaista tietoa.

**Lapset ja nuoret:**

Rectogesic-valmistetta ei suositella lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, sillä valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta tälle ikäryhmälle ei ole selvitetty.

**4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle glyseryyliitrinitraatille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille orgaanisille nitraateille.

Samanaikainen hoito fosfodiesteri-tyyppi 5:n (PDE5) estäjien, kuten esim. sildenafilin, tadalafilin, vardenafilin ja muiden orgaanisten nitraattien sekä typpioksidi (NO) -luovuttajien, esimerkiksi muiden pitkävaikutteisten glyseryyliitrinitraattivalmisteiden, isosorbididinitraatin ja amyyl- ja butyylinitriitin, kanssa.

Posturaalinen hypotensio, hypotensio tai korjaamaton hypovolemia, sillä glyseryyliitrinitraatin käyttö tällaisissa tapauksissa saattaa aiheuttaa vakavan hypotension tai sokin.

Kohonnut aivopaine (esim. päävamman tai aivoverenvuoto) tai riittämätön aivoverenkierto.

Migreeni tai toistuva päänsärky.

Aortta-ahtauma tai hiippaläpän ahtauma.

Hypertrofinen- obstruktiivinen kardiomyopatia.

Konstriktiivinen perikardiitti tai sydämen tamponaatio.

Merkittävä anemia.

Ahdaskulmaglaukooma.

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Rectogesic-valmisteen hyöty-haittasuhde on arvioitava potilaskohtaisesti. Joillakin potilailla voi Rectogesic-hoidon jälkeen esiintyä voimakkaita päänsärkyjä. Joissakin tapauksissa on suositeltavaa arvioida uudelleen käytettävä annos. Potilailta, joilla hyöty-haittasuhde on osoittautunut negatiiviseksi, Rectogesic-hoito on lopetettava lääkärin ohjeiden mukaisesti ja muiden hoitokeinojen tai kirurgisten toimenpiteiden aloittamista on harkittava.

Rectogesic-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on vakava maksa- tai munuaissairaus.

Liiallista ja etenkin liiallista pitkäaikaista hypotensiota on vältettävä aivoihin, sydämeen, maksaan ja munuaiseen mahdollisesti kohdistuvien, heikosta perfuusiosta johtuvien vahingollisten vaikutusten vuoksi sekä mahdollisen iskemian, tromboosin ja kyseisten elinten toiminnan muutoksen riskin vuoksi.

Posturaalisen hypotension minimoimiseksi potilaita tulee neuvota muuttamaan asentoaan hitaasti noustessaan ylös makuu- tai istuma-asennosta. Erityisesti potilaiden, joilla on alhainen veritilavuus ja jotka saavat diureettihoidoa, tulee noudattaa tätä ohjetta. Glyseryyliitrinitraatin aiheuttamaan hypotensioon saattaa liittyä myös paradoksaalinen bradykardia ja lisääntynyt rasisurintakipu.

Iäkkäät potilaat ovat alttiimpia erityisesti äkillisen nousun yhteydessä ilmenevän posturaalisen hypotension kehittymiselle. Erityisiä tietoja Rectogesic-valmisteen käytöstä iäkkäiden potilaiden hoitoon ei ole saatavilla.

Alkoholi saattaa lisätä glyseryyliitrinitraatin hypotensiivista vaikutusta.

Jos lääkäri päättää käyttää glyseryyliitrinitraattia sydänhäiriöistä, esim. akuutista sydäninfarktista tai sydämen vajaatoiminnasta, kärsivien potilaiden hoidossa, potilaan tilan kliininen ja hemodynaaminen seuranta on välttämätöntä, jotta mahdollinen hypotension ja takykardian vaara voidaan välttää.

Valmisteen käyttö on lopetettava, jos peräpukamista johtuva verenvuoto lisääntyy.

Valmiste sisältää propyleeniglykolia ja lanoliinia, jotka voivat aiheuttaa ihoärsytystä ja ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

Jos peräaukon kivut jatkuvat, on tehtävä erotusdiagnosi muiden syiden poissulkemiseksi.

Glyseryyliitrinitraatti voi vaikuttaa virtsan katekoliamiinien ja vanilliinimantelihappoarvoihin, sillä se lisää näiden aineiden eritystä.

Rectogesic-valmisteen käyttö joidenkin muiden lääkevalmisteiden kanssa vaatii erityistä varovaisuutta. Katso lisätietoja kohdasta 4.5.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Samanaikainen hoito muilla vasodilattoreilla, kalsiuminestäjillä, ACE:n estäjillä, beetasalpaajilla, diureeteilla, verenpainelääkkeillä, trisyklisillä masennuslääkkeillä ja voimakkailla rauhoittavilla lääkkeillä sekä alkoholin käyttö saattavat voimistaa Rectogesic-valmisteen verenpainetta alentavia vaikutuksia. Siksi näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä on harkittava huolellisesti ennen Rectogesic-hoidon aloittamista.

Fosfodiesteriini tyypin 5 (PDE5) estäjien (esim. sildenafilin, tadalafilin ja vardenafiliin) samanaikainen käyttö voimistaa orgaanisten nitraattien hypotensiivista vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Rectogesic-valmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti typpioksidiluovuttajien (NO) kuten isosorbidiidinitraatin ja amyyl- tai butyylinitriitin kanssa (ks. kohta 4.3).

Asetyylidiksteiini saattaa lisätä glyseryyliitrinitraatin vasodilatorisia vaikutuksia.

Suonensisäisen glyseryyliitrinitraatin samanaikainen käyttö suonensisäisen hepariinihoidon kanssa voi vähentää hepariinin tehoa. Veren hyytymisparametreja on seurattava tarkoin ja hepariiniannostusta on muutettava vastaavasti. Rectogesic-hoidon lopetuksen jälkeen partiaalinen tromboplastiiniaika (PTT) saattaa pidentyä äkillisesti. Tällöin hepariiniannostuksen vähentäminen saattaa olla tarpeen.

Suonensisäisen glyseryyliitrinitraatin ja alteplaasin samanaikainen käyttö voi vähentää alteplaasin trombolyyttistä aktiiviteettia.

Rectogesic-valmisteen käyttö yhdessä dihydroergotamiinin kanssa saattaa lisätä dihydroergotamiinin hyötyosuutta ja johtaa sepelvaltimon vasokonstriktioon. Asetyyliisilyihapon ja ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käytön mahdollisesti aiheuttamaa Rectogesic-valmisteen hoitovasteen muuttumista ei voida sulkea pois.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

**Hedelmällisyys:** Ei ole olemassa tietoja Rectogesic-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä. Rotille suoritetut tutkimukset viittaavat siihen, että mitään erityistä vaaraa ei ole suositelluissa käyttöolosuhteissa (ks. kohta 5.3).

**Raskaus:** Ei ole olemassa tarkkoja tietoja glyseryyliitrinitraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyt tutkimukset, jotka koskevat hoidon vaikutuksia raskauteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen ja syntymän jälkeiseen kehitykseen, ovat puutteellisia (ks. kohta 5.3). Rectogesic-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana.

**Imetys:** Glyseryyliitrinitraatin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Rectogesic-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana, sillä se voi vaikuttaa haitallisesti imetettävään lapseen (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rectogesic-valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttöön selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Joillekin potilaille Rectogesic-valmiste saattaa aiheuttaa huimausta, pyörrytystä, näön sumentumista, päänsärkyä tai väsymystä etenkin hoidon alussa. Potilaita on varoitettava autolla ajamisesta ja koneiden käytöstä Rectogesic-valmisteen käytön aikana.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Rectogesic 4 mg/g rektaalivoiteella hoidetuilla potilailla yleisin haittavaikutus oli annokseen liittyvä päänsärky, jota ilmeni 57 prosentilla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa elinjärjestelmätaulukossa. Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (>1/100 <1/10), melko harvinainen (>1/1000 <1/100).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Hermoston häiriöt	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus
Ruoansulatuskanavanhäiriöt	Yleinen	Pahoinvointi
	Melko Harvinainen	Ripuli, peräaukon vaivat, oksentelu, peräsuolen verenvuoto, peräsuolen häiriöt
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	Melko Harvinainen	Pruritus, peräaukon kuumotus ja kutina
Sydän- ja verisuonistohäiriöt	Melko Harvinainen	Takykardia

Glyseryyliitrinitraatin käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat yleensä annokseen liittyviä ja lähes kaikki näistä reaktioista ovat syntyneet vasodilaattorisen vaikutuksen seurauksena. Päänsärkyt, jotka saattavat olla voimakkaita, ovat yleisin raportoitu haittavaikutus.

Rectogesic 4 mg/g rektaalivoiteen vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa lievien päänsärkyjen esiintymisprosentti oli 18 %, kohtalaisten päänsärkyjen 25 % ja voimakkaiden päänsärkyjen 20 %. Päänsärkyjen esiintymisriski aikaisemmin migreeniä tai toistuvia päänsärkyjä sairastavilla potilailla oli suurempi hoidon aikana (ks. kohta 4.3). Päänsärky saattaa olla toistuvaa, kun valmistetta käytetään päivittäin ja etenkin jos käytettävät annokset ovat suuria. Päänsärkyä voidaan hoitaa lievillä kipulääkkeillä kuten parasetamolilla ja se häviää Rectogesic-hoidon lopettamisen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin harvinaisia ortostaattisen hypotension tyyppisiä tapahtumia, joihin liittyi vertigon ja huimauksen oireita. Mitään havaittavaa annoksesta riippuvaa suuntausta ei näissä tapahtumissa ollut.

Ortostaattisen hypotension tyyppinen tapahtuma oli vaikeusasteeltaan lievä suurimmalla osalla näitä potilaita, eikä vaikeita ortostaattisen hypotension tyyppisiä tapahtumia raportoitu vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa.

Muutamissa tapauksissa huimaus ja vertigo myötävaikuttivat glyseryyliitrinitraatin lopettamiseen.

## **Myyntiin tulon jälkeinen kokemus**

Koska nämä reaktiot on saatu spontaaneista raporteista, niiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

*Hermosto:* Pyöritys, pyörtäminen

*Verisuonisto:* Hypotensio, ortostaattinen hypotensio

*Immuunijärjestelmä:* Yliherkkyys, anafylaktoidinen reaktio

*Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat:* Hoitokohdan ärsytys, ihottuma hoitokohdassa, kipu hoitokohdassa

Joillakin potilailla pyöritys ja hypotensio (mukaan lukien ortostaattinen hypotensio) voivat olla tarpeeksi vakavia aiheuttaakseen hoidon keskeyttämisen.

## **Luokkavaikutukset**

Erittäin harvoin tavallisina annoksina annetut orgaaniset nitraatit ovat aiheuttaneet normaaleilta vaikuttavissa potilaissa methemoglobinemiaa. Punastumista, epästabiliia anginaa, hoidon lopetuksesta johtuvaa hypertensiota saattaa myös esiintyä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Rectogesic-valmisteen yliannostus saattaa johtaa hypotensioon ja refleksitakykardiaan. Glyseryylitritraatin vasodilatoristen vaikutusten antagonistia ei tunneta, eikä interventiota ole tehty glyseryylitritraatin yliannostusta koskevassa kontrolloidussa tutkimuksessa. Koska glyseryylitritraatin yliannostukseen liittyvä hypotensio on venodilaation ja arteriaalisen hypovolemian seurausta, varovainen hoito tässä tilanteessa on kohdistettava sentraalisen nestetilavuuden kasvattamiseen. Potilaan jalkojen passiivinen elevaatio saattaa riittää, mutta tavallisen keittosuolan tai vastaavan nesteen laskimonsisäinen infuusio saattaa myös olla tarpeen. Harvoin esiintyvissä, vakavissa hypotensio- tai sokkitiloissa voi olla syytä ryhtyä elvytystoimenpiteisiin.

Ylisuuret annokset voivat myös aiheuttaa methemoglobinemiaa. Se on hoidettava metyleenisini-infusiolla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lihaskalantit

ATC-koodi: C05AE01

Glyseryylitritraatin tärkein farmakologinen vaikutus tapahtuu typpioksidin vapautumisen kautta verisuonten sileälihaksen rentoutuessa. Kun glyseryylitritraattivoidea annetaan peräaukkoon sisäisesti, peräaukon sisempi sulkijalihas rentoutuu.

Peräaukon sisemmän, mutta ei ulomman, sulkijalihaksen hypertonia on altistava tekijä peräaukon haavauman synnyssä. Anodermiin menevät verisuonet kulkevat sisemmän sulkijalihaksen (IAS) kautta. Siksi sisemmän sulkijalihaksen hypertonia saattaa vähentää verenvirtausta ja aiheuttaa tälle alueelle iskemian.

Peräsuolen distensio johtaa peräaukon ja peräsuolen inhibitoriseen refleksiin ja sisemmän sulkijalihaksen rentoutumiseen. Tämän refleksin välittävät hermot sijaitsevat suolen seinämässä. Tämän tyyppisten hermojen välittäjäaineen typpioksidin vapautumisella on merkittävä rooli sisemmän sulkijalihaksen fysiologiassa. Typpioksidi välittää peräaukon ja peräsuolen inhibitorisen refleksin ja rentouttaa peräaukon sisemmän sulkijalihaksen.

Yhteys peräaukon sisemmän sulkijalihaksen hypertonian, spasmin ja peräaukon haavauman välillä on todistettu. Potilailla, joilla on krooninen peräaukon haavauma, on huomattavasti korkeampi keskimääräinen peräaukon lepopaine ja huomattavasti alhaisempi anodermaalinen verenvirtaus kuin kontrollihenkilöillä. Potilailla, joiden haavaumat parantuivat sfinkterotomian jälkeen, havaittiin peräaukon paineen vähentyminen ja anodermaalisen verenvirtauksen parantuminen, jotka antavat lisää todistusaineistoa peräaukon haavauman iskeemisestä luonteesta. Typpioksidiluovuttajan (glyseryylitrinitraatin) paikallinen käyttö rentouttaa peräaukon sulkijalihasta, jonka seurauksena peräaukon paine vähenee ja anodermaalinen verenvirtaus paranee.

### **Vaikutus kipuun**

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa Rectogesic 4 mg/g -rektaalivoiteen on osoitettu vähentävän peräaukon haavaumaan liittyvää päivittäistä kipua verrattuna lumelääkehoitoon (mitattuna 100 mm:n VAS-asteikolla). Ensimmäisessä tutkimuksessa Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide vähensi keskimääräistä päivittäistä kipua 21 päivän aikana 13,3 mm:llä (lähtötilanne 39,2 mm) verrattuna lumelääkehoidon 4,3 mm:iin (lähtötilanne 25,7 mm) ( $p < 0,0063$ ). 56 päivän aikana kipu väheni 18,8 mm:llä verrattuna lumelääkehoidon 6,9 mm:iin ( $p < 0,0001$ ). Tämä vastaa 17,2 prosentin (21 päivää) ja 21,1 prosentin (56 päivää) hoitovaikutusta (Rectogesic-valmisteen ja lumelääkkeen prosentuaalisen muutoksen eroa). Toisessa tutkimuksessa Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide vähensi keskimääräistä päivittäistä kipua 21 päivän aikana 11,1 mm:llä (lähtötilanne 33,4 mm) verrattuna lumelääkehoidon 7,7 mm:iin (lähtötilanne 34,0 mm) ( $p < 0,0388$ ). 56 päivän aikana kipu väheni 17,2 mm:llä verrattuna lumelääkehoidon 13,8 mm:iin ( $p < 0,0039$ ). Tämä vastaa 10,6 prosentin (21 päivää) ja 10,9 prosentin (56 päivää) hoitovaikutusta. Kolmannessa tutkimuksessa Rectogesic 4 mg/g rektaalivoide vähensi keskimääräistä päivittäistä kipua 21 päivän aikana 28,1 mm:llä (lähtötilanne 55,0 mm) verrattuna lumelääkehoidon 24,9 mm:iin (lähtötilanne 54,1 mm) ( $p < 0,0489$ ). 56 päivän aikana kipu väheni 35,2 mm:llä verrattuna lumelääkehoidon 33,8 mm:iin ( $p < 0,0447$ ). Tämä vastaa 5,1 prosentin (21 päivää) ja 1,5 prosentin (56 päivää) hoitovaikutusta.

### **Vaikutus paranemiseen**

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa peräaukon haavaumien paraneminen Rectogesic 4 mg/g rektaalivoiteella hoidetuilla potilailla ei eronnut tilastollisesti lumelääkeryhmästä. Rectogesic-valmistetta ei ole tarkoitettu kroonisten peräaukon haavaumien parantamiseen.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Glyseryylitrinitraatin jakautumistilavuus on noin 3 l/kg ja se puhdistuu tästä määrästä erittäin nopeasti ja sen puoliintumisaika on noin 3 minuuttia. Havaitut puhdistumanopeudet (lähes 1 l/kg/min) ylittävät reilusti maksan verenvirtauksen. Ekstrahepaattisen aineenvaihdunnan tunnetut paikat ovat punasolut ja verisuonten seinämät. Glyseryylitrinitraatin aineenvaihdunnan alkutuotteet ovat epäorgaaninen nitraatti ja 1,2- ja 1,3-dinitroglyserolit. Dinitraatit ovat glyseryylitrinitraattia tehottomampia vasodilaattoreita, mutta ne ovat pitkäikäisempiä seerumissa. Niiden vaikutusta peräaukon sisemmän sulkijalihaksen rentoutumiseen ei tunneta. Dinitraatit metabolisoituvat edelleen ei-vasoaktiivisiksi mononitraateiksi ja lopulta glyseroliksi ja hiilidioksidiksi. Kuudessa terveessä koehenkilössä glyseryylitrinitraatin keskimääräinen hyötyosuus oli noin 50 prosenttia 0,75 mg:n annoksesta, kun valmistetta annettiin peräaukkokanavaan 0,2 % -voiteena.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### **Toistuvaisannosten toksisuus**

Rectogesic-valmisteele ei ole tehty systeemisen toksisuuden tutkimuksia. Julkaistu tieto osoittaa, että suurilla, suun kautta otetuilla glyseryyliitrinitraattiannoksilla voi olla toksisia vaikutuksia (methemoglobinemiaa, kivesten surkastumista ja aspermatogeneesiä) pitkäaikaishoidossa. Nämä havainnot eivät kuitenkaan muodosta erityistä vaaraa ihmisille valmisteen terapeuttisessa käytössä.

#### **Mutageenisuus ja karsinogeenisuus**

Glyseryyliitrinitraattia koskevat prekliiniset tutkimustiedot osoittavat genotoksisia vaikutuksia vain korjausmekanismiltaan puutteellisessa *S. typhimurium* kannassa TA1535. Koko elämän aikaisella glyseryyliitrinitraatin annolla ruokavaliassa jyrksijöille tultiin siihen johtopäätökseen, että nitroglyseriinillä ei ole karsinogeenisia vaikutuksia, jotka ovat oleellisia ihmisen terapeuttiselle annosalueelle.

#### **Lisääntymistoksisuus**

Rotilla ja kaneilla tehdyt lisääntymistoksisuustutkimukset, joissa glyseryyliitrinitraattia annettiin laskimonsisäisesti, intraperitoneaalisesti ja dermaalisesti, eivät osoittaneet minkäänlaisia haittavaikutuksia hedelmällisyyteen tai sikiön kehitykseen sellaisilla annoksilla, jotka eivät aiheuttaneet toksisuutta vanhemmissa. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu. Rotilla fetotoksisia vaikutuksia (alentuneita syntymäpainoja) ilmeni sikiönkehityksen aikana kohtuallistuksen jälkeen annoksilla, jotka ylittivät 1 mg/kg/d (intraperitoneaalisesti) ja 28 mg/kg/d (dermaalisesti).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Propyleeniglykoli  
Lanoliini  
Sorbitaaniseskvioleaatti  
Kiinteä parafiini  
Valkovaseeliini

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

36 kuukautta  
Avaamisen jälkeen: 8 viikkoa

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C:ssa  
Ei saa jäätyä.  
Pidä putki tiiviisti suljettuna.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

30 g  
Alumiiniputki, jossa on valkoinen lävistämätön kierrekorkki.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21608

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.11.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.01.2022

## 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 administreringsväg

**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 vanillylmande lsyra 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 kärilvidgande 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 kärilvidgande 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 kranskärnen. Risken 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 råtta 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. Blodvällning, 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Oavsiktlig överdosering av Rectogesic kan leda till hypotoni och refleks-takykardi. 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 vëndilatation 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**

### **5.2 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**

Kyowa Kirin Holdings B.V.  
Bloemlaan 2  
2132NP Hoofddorp  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

21608

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

08.11.2006

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

24.01.2022