

Preparatomtale

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rectogesic 4 mg/g rektalsalve

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Glyseroltrinitrat: 4 mg/g.

Ett gram rektalsalve inneholder 4 mg glyseroltrinitrat (GTN). 375 mg av dette legemiddelet vil tilføre omtrent 1,5 mg GTN.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Salven inneholder også 36 mg propylenglykol og 140 mg lanolin per gram rektalsalve.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Rektalsalve.

Off-white, glatt, ugjennomsiktig salve.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rectogesic 4 mg/g rektalsalve er indisert til voksne til lindring av smerte assosiert med kroniske anale fissurer.

Ved den kliniske utviklingen av legemiddelet er det sett en beskjeden effekt på forbedringer i gjennomsnittlig daglig smerteintensitet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsvei: rektal bruk

Voksne:

Fingeren kan tildekkes, f.eks. med plastfolie eller en fingerhette, under påføring av salven. (Fingerhetter kan kjøpes separat på apotek eller hos bandasjist, plastfolie fås i vanlige dagligvarebutikker.) Fingeren holdes ved siden av doseringslinjen på 2,5 cm utenpå esken som Rectogesic blir levert i, og det klemmes ut en stripe på fingeren på lengde med linjen ved å klemme forsiktig på tuben. Salvemengden som klemmes ut, er da på omtrent 375 mg (1,5 mg GTN). Fingeren med salven stikkes så forsiktig inn i endetarmen til distalt interfalangealledd (ytre ledd) på fingeren, og salven smøres på med en sirkelbevegelse i endetarmskanalen.

Dosen tilført ved bruk av 4 mg/g salve er 1,5 mg glyseroltrinitrat. Dosen påføres intra-analt hver 12. time. Behandlingen kan fortsettes til smerten avtar, i opptil 8 uker.

Rectogesic bør brukes etter at tradisjonell behandling av akutte symptomer på anale fissurer ikke har lyktes.

Eldre (over 65 år):

Det foreligger ingen spesifikk informasjon om bruk av Rectogesic hos eldre.

Pasienter med lever- eller nyrelidelser

Det foreligger ingen spesifikk informasjon om bruk av Rectogesic hos pasienter med lever- eller nyrelidelser.

Barn og ungdom:

Rectogesic er ikke anbefalt til barn og unge under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet glyseroltrinitrat, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre organiske nitrater.

Samtidig behandling med fosfodiesterase type 5-hemmere (PDE5), f.eks. sildenafilsitrat, tadalafil, vardenafil og andre organiske nitrater med nitrogenmonoksid (NO)-donorer, som andre langtidsvirkende GTN-produkter, isosorbiddinitrat og amyl- eller butylnitritt.

Postural hypotensjon, hypotensjon eller ukorrigert hypovolemi, da bruk av glyseroltrinitrat ved slike tilstander kan fremkalle kraftig hypotensjon eller sjokk.

Økt intrakranielt trykk (f.eks. hodetraume eller cerebral blødning) eller utilstrekkelig cerebral sirkulasjon.

Migrene eller tilbakevendende hodepine.

Aorta- eller mitralstenose.

Hypertrofisk eller obstruktiv kardiomyopati.

Konstriktiv perikarditt eller perikardial tamponade.

Markert anemi.

Trangvinkelglaukom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nytte-/risikoforholdet til Rectogesic må fastsettes på individuelt grunnlag. Hos noen pasienter kan det oppstå kraftig hodepine etter behandling med Rectogesic. I noen tilfeller bør riktig dosering reevalueres. Hos pasienter der nytte-/risikoforholdet anses å være negativt, bør behandlingen med Rectogesic seponeres under veiledning av lege, og annen terapeutisk eller kirurgisk intervensjon bør igangsettes.

Rectogesic bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig lever- eller nyresykdom.

Kraftig hypotensjon, særlig over lange perioder, må unngås på grunn av muligheten for skadelig effekt på hjerne, hjerte, lever og nyrer på grunn av dårlig perfusjon og den medfølgende risikoen for iskemi, trombose og endret funksjon i disse organene. Pasientene bør anbefales å skifte stilling sakte når de forflytter seg fra liggende eller sittende til stående stilling for å redusere den posturale hypotensjonen. Denne anbefalingen er særlig viktig for pasienter med lavt blodvolum og pasienter som får behandling med diuretika. Paradoksalt bradykardi og økt angina pectoris kan ledsage glyseroltrinitrat-indusert hypotensjon.

Eldre kan være mer mottakelige for utvikling av postural hypotensjon, særlig hvis de reiser seg brått. Ingen spesifikk informasjon er tilgjengelig om bruk av Rectogesic til eldre.

Alkohol kan forsterke den hypotensive effekten av glyseroltrinitrat.

Hvis legen velger å bruke glyseroltrinitratsalve hos pasienter med hjertesykdommer, f.eks. akutt myokardinfarkt eller hjertesvikt, må pasienten overvåkes grundig både klinisk og hemodynamisk for å unngå mulig fare for hypotensjon og takykardi.

Hvis blødning assosiert med hemoroidene øker, skal behandlingen stanses.

Denne formuleringen inneholder propylenglykol og lanolin, som kan forårsake hudirritasjoner og hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt).

Hvis smerten i endetarmen vedvarer, kan det være nødvendig å vurdere andre diagnoser for å utelukke andre årsaker til smerten.

Glyseroltrinitrat kan interferere med måling av katekolaminer og vanillinmandelsyre i urinen, da den øker utskillingen av disse stoffene.

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig behandling med en rekke andre legemidler. Se pkt. 4.5 for spesifikk informasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med andre vasodilatorer, kalsiumkanalblokkere, ACE-hemmere, betablokkere, diuretika, antihypertensiva, trisykliske antidepressiva og de fleste beroligende midler samt inntak av alkohol kan forsterke den blodtrykksenkende effekten til Rectogesic. Derfor bør samtidig behandling med disse legemidlene vurderes nøye før behandling med Rectogesic igangsettes.

Den hypotensive effekten av organiske nitrater økes ved samtidig administrasjon av fosfodiesterasehemmere type 5 (PDE5), f.eks. sildenafil, tadalafil og vardenafil (se punkt 4.3).

Rectogesic er kontraindisert ved samtidig behandling med nitrogenmonoksid (NO)-donorer som isosorbiddinitrat og amyl- eller butylnitritt (se pkt. 4.3).

Acetylcystein kan øke den vasodilaterende effekten til glyseroltrinitrat.

Samtidig behandling med intravenøst glyseroltrinitrat med intravenøs heparin fører til redusert heparineffekt. Nøye overvåking av blodkoaguleringsparametere er nødvendig, og heparindosen må tilpasses etter disse. Etter seponering av Rectogesic kan det oppstå en brå økning i PTT. Da kan det være nødvendig å redusere heparindosen.

Samtidig administrasjon av intravenøst glyseroltrinitrat og alteplase kan forårsake en reduksjon i den trombolytiske aktiviteten til alteplase.

Samtidig administrasjon av Rectogesic og dihydroergotamin kan øke den biotilgjengeligheten til dihydroergotamin og føre til koronar vasokonstriksjon. Muligheten for at inntak av acetylsalisylsyre og ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler kan endre den terapeutiske responsen på Rectogesic kan ikke utelukkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet: Det er ingen tilgjengelige data på effekten av Rectogesic på fertilitet hos mennesker. Studier hos rotte antyder ingen bestemte farer under anbefalte bruksforhold (se pkt. 5.3).

Graviditet: Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av glyseroltrinitrat hos gravide kvinner. Gjennomførte dyrestudier er ikke tilstrekkelige for å utrede effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling (se punkt 5.3). Rectogesic skal ikke brukes under graviditet.

Amming: Det er ikke kjent om glyseroltrinitrat overføres til morsmelk. På grunn av den potensielt skadelige effekten på barn som ammes (se punkt 5.3) anbefales ikke bruk av Rectogesic under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Rectogesic kan forårsake svimmelhet, ørhet, uklart syn, hodepine eller tretthet hos noen pasienter, særlig ved første gangs bruk. Pasientene bør advares om bilkjøring og bruk av maskiner under bruk av Rectogesic.

4.8 Bivirkninger

Hos pasienter som behandles med Rectogesic 4 mg/g rektalsalve var den vanligste bivirkningen doserelatert hodepine, som oppsto i 57 % av tilfellene.

Bivirkninger rapportert ved kliniske studier vises etter system organklasse i tabellen nedenfor. Innenfor organklassen er bivirkningene oppført etter frekvens ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige (> 1/10), vanlige (>1/100 <1/10), mindre vanlige (>1/1000 <1/100).

System organklasse	Frekvens	Bivirkning
Neurologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
	Mindre vanlige	Diaré og analt ubehag, oppkast, blødning i rektum, rektale lidelser
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Pruritus, svie og kløe i endetarmen
Hjerte- og karsykdommer	Mindre vanlige	Takykardi

Bivirkninger på glyseroltrinitrat er vanligvis doserelaterte, og nesten alle reaksjonene er resultat av vasodilatoraktivitet. Hodepine, som kan være kraftig, er den hyppigst rapporterte bivirkningen. Ved kliniske fase III forsøk med Rectogesic 4 mg/g rektalsalve var forekomsten av mild, moderat og kraftig hodepine 18 %, 25 % og 20 %. Pasienter med tidligere migrene eller tilbakevendende hodepine hadde større risiko for å utvikle hodepine under behandlingen (se pkt. 4.3).

Hodepine kan være tilbakevendende ved hver daglige dosering, særlig ved høyere doser. Hodepine kan behandles med milde analgetika, f.eks. paracetamol, og er reversibel ved seponering av behandlingen.

Det ble rapportert om sjeldne tilfeller av ortostatisk hypotensjonslignende hendelser forbundet med symptomer på vertigo og svimmelhet ved kliniske studier. Det var ingen merkbar doserelatert tendens i forekomsten av disse hendelsene.

Den ortostatiske hypotensjonslignende hendelsen hadde mild intensitet hos hoveddelen av disse pasientene, og ingen alvorlige ortostatiske hypotensjonslignende hendelser ble rapportert i de kliniske studiene i fase III.

Svimmelhet og vertigo bidro til at noen få pasienter sluttet å bruke glyseroltrinitrat.

Erfaringer etter markedsføring

Fordi disse reaksjonene er rapportert spontant, er ikke frekvensen kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Nevrologiske sykdommer: Ørhet, synkope

Karsykdommer: Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon

Forstyrrelser i immunsystemet: Overfølsomhet, anafylaktoid reaksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Irritasjon, utslett eller smerter på administrasjonsstedet

Ørhet og hypotensjon (inkludert ortostatisk hypotensjon) kan hos noen pasienter være alvorlig nok til at behandlingen bør seponeres.

Klasseeffekter

I ekstremt sjeldne tilfeller har ordinære doser av organiske nitrater forårsaket methemoglobinemi hos pasienter som virker normale. Rødme, ustabil angina og seponeringshypertensjon kan også oppstå.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Utsiktede overdoser med Rectogesic kan føre til hypotensjon og reflekstakykardi. Ingen spesifikk antagonist for vasodilasjonseffektene av glyseroltrinitrat er kjent, og ingen intervensjon har vært emne for kontrollerte studier som terapi for glyseroltrinitratoverdose. Fordi hypotensjon assosiert med glyseroltrinitratoverdose er resultatet av venedilatasjon og arteriell hypovolemi, bør egnet terapi i slike situasjoner rettes mot å øke det sentrale væskevolumet. Heving av pasientens ben kan være tilstrekkelig, men intravenøs infusjon av normal saltløsning eller lignende væske kan også være nødvendig. I spesielle tilfeller med kraftig hypotensjon eller sjokk kan gjenopplivingstiltak være nødvendig.

For høye doser kan også føre til methemoglobinemi. Dette bør behandles med metylenblå-infusjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Muskelrelakserende midler
ATC-kode: C05AE 01

Den viktigste farmakologiske virkningen til glyseroltrinitrat er relaksasjon av vaskulær glattmuskulatur mediert via frigivelse av nitrogenmonoksid. Når glyseroltrinitratsalve påføres intra-analt, slapper indre anal sfinkter av.

Hypertoni i intern, men ikke ekstern anal sfinkter er en predisponerende faktor for dannelsen av anale fissurer. Blodkarene til anoderma går gjennom indre anal sfinkter (IAS). Derfor kan hypertoni i IAS redusere blodgjennomstrømmingen og forårsake iskemi i dette området.

Distensjon av rektum fører til anorektalhemmende refleks og avslapning i indre anal sfinkter. Nervene som medierer denne refleksjonen, ligger i tarmveggen. Frigivelse av neurotransmitter NO fra nerver av denne typen, spiller en viktig rolle for fysiologien i indre anal sfinkter. Spesielt NO medierer den anorektalhemmende refleksjonen hos mennesker, og relakserer IAS.

Forbindelsen mellom IAS-hypertoni og spasmer og forekomst av anale fissurer, er påvist. Pasienter med kroniske anale fissurer har et signifikant høyere gjennomsnittlig maksimalt hvilende analtrykk enn kontrollgruppen, og anodermal blodgjennomstrømning hos pasienter med kroniske anale fissurer var signifikant lavere enn i kontrollgruppen. Hos pasienter der fissurene ble leget etter sfinkterotomi, ble det påvist en reduksjon i det anale trykket og en forbedring i den anodermale blodgjennomstrømningen, noe som ga ytterligere bevis på anale fissurers iskemiske natur. Topisk påføring av en NO-donor (glyseroltrinitrat) relakserer anal sfinkter, fører til en reduksjon i analtrykket og en forbedring av den anodermale blodgjennomstrømningen.

Effekten på smerter

Ved tre kliniske fase III-studier har Rectogesic 4 mg/g rektalsalve vist seg å forbedre den gjennomsnittlige daglige smerteintensiteten forbundet med kroniske anale fissurer sammenlignet med placebo, målt ved hjelp av en 100 mm visuell analog skala. Ved den første studien reduserte Rectogesic 4 mg/g rektalsalve den daglige gjennomsnittlige smerteintensiteten over 21 dager med 13,3 mm (baseline 39,2 mm) sammenlignet med 4,3 mm (baseline 25,7 mm) for placebo ($p < 0,0063$) og over 56 dager med 18,8 mm sammenlignet med 6,9 mm ($p < 0,0001$). Dette tilsvarer en behandlingseffekt (forskjellen mellom prosentendringen for Rectogesic og placebo) på 17,2 % over 21 dager og 21,1 % over 56 dager. Ved den andre studien reduserte Rectogesic 4 mg/g rektalsalve den daglige gjennomsnittlige smerteintensiteten over 21 dager med 11,1 mm (baseline 33,4 mm) sammenlignet med 7,7 mm (baseline 34,0 mm) for placebo ($p < 0,0388$) og over 56 dager med 17,2 mm sammenlignet med 13,8 mm ($p < 0,0039$). Dette tilsvarer en behandlingseffekt på 10,6 % over 21 dager og 10,9 % over 56 dager. Ved den tredje studien reduserte Rectogesic 4 mg/g rektalsalve den daglige gjennomsnittlige smerteintensiteten over 21 dager med 28,1 mm (baseline 55,0 mm) sammenlignet med 24,9 mm (baseline 54,1 mm) for placebo ($p < 0,0489$) og over 56 dager med 35,2 mm sammenlignet med 33,8 mm ($p < 0,0447$). Dette tilsvarer en behandlingseffekt på 5,1 % over 21 dager og 1,5 % over 56 dager.

Effekten på tilheling

Ved ingen av de tre studiene var tilhelingen av anale fissurer hos pasienter behandlet med Rectogesic 4 mg/g rektalsalve statistisk forskjellig fra placebo. Rectogesic er ikke indisert for heling av kroniske anale fissurer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjonsvolumet til glyseroltrinitrat er omtrent 3 l/kg, og clearance er ekstremt rask, med en resulterende halveringstid i serum på omtrent 3 minutter. Observerte clearancehastigheter (i nærheten av 1 l/kg/min) overskred i stor grad blodgjennomstrømningen i leveren. De kjente stedene for ekstrahepatisk metabolisme omfatter røde blodlegemer og blodårevegger. De initiale produktene ved metabolisme av glyseroltrinitrat er inorganisk nitrat og 1,2- og 1,3-dinitroglyseroler. Dinitratene er mindre effektive vasodilatorer enn glyseroltrinitrat, men de lever lengre i serum. Deres bidrag til relaksasjon av intern anal sfinkter er ukjent. Dinitratene metaboliseres ytterligere til ikke-vasoaktive mononitrater og til slutt til glyserol- og karbondioksid. Hos seks friske forsøkspersoner var gjennomsnittlig biotilgjengelighet til glyseroltrinitrat påført i endetarmen som 0,2 % salve, omtrent 50 % av dosen på 0,75 mg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Ingen systemiske toksisitetsstudier er utført med Rectogesic. Publiserte data tyder på at høye orale doser av glyseroltrinitrat kan ha toksiske effekter (methemoglobinemi, testikkelatrofi og aspermatogenese) ved langtidsbehandling. Disse funnene utgjør imidlertid ingen spesiell fare for mennesker ved vanlig terapeutisk bruk.

Mutagenisitet og karsinogenisitet

Data fra prekliniske studier med GTN antyder gentoksiske effekter kun i den reparasjonssvekkede S- typhimurium-stammen TA1535. . Diettadministrasjon av GTN gjennom hele levetiden til gnagere førte til konklusjon om at nitroglyserin ikke har karsinogene effekter som er relevante for det terapeutiske doseområdet hos mennesker.

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotter og kaniner med intravenøs, intraperitoneal og dermal administrasjon av glyseroltrinitrat viste ingen bivirkninger på fertiliteten eller fosterutviklingen ved doser som ikke fremkalte parental toksisitet. Ingen teratogenisitet er observert. Hos rotter ble fostertoksiske effekter (redusert fødselsvekt) sett ved doser over 1 mg/kg/dag (i.p.) og 28 mg/kg/dag (dermalt) etter eksponering in utero under fosterutviklingen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Propylenglykol
Lanolin
Sorbitanseskvioleat
Parafin, fast
Parafin, myk, hvit

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder
Etter åpning: 8 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.
Hold tuben tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 g
Aluminiumstube med hvitt skrulokk av polyetylen som det ikke kan stikkes hull på

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

05-3710

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

2006-10-16/2009-08-28

10. OPPDATERINGSDATO

30.05.2024