

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rectogesic 4 mg/g rektálna masť

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Glyceroltrinitrát: 4 mg/g

Jeden gram rektálnej masti obsahuje 4 mg glyceroltrinitrátu (GTN). Aplikovaná dávka po podaní 375 mg masti je približne 1,5 mg GTN.

Pomocné látky so známym účinkom:

Rektálna masť ďalej obsahuje v 1 grame 36 mg propylénglykolu a 140 mg lanolínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Rektálna masť.

Žltkastá hladká nepriehľadná masť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rectogesic 4 mg/g rektálna masť, indikovaný dospelým, je určený na úľavu od bolesti spôsobenej chronickými análnymi fisúrami.

Pri klinickom vývoji lieku sa preukázal stredne silný účinok na zlepšenie priemernej dennej intenzity bolesti (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania: rektálne použitie

Dospelí

Pri aplikácii masti sa môže použiť vhodná ochrana prstov, ako napríklad príľnavá fólia alebo návleky na prsty. (Návleky na prsty si možno zakúpiť samostatne v miestnej lekární alebo v predajni zdravotníckych pomôcok a príľnavú fóliu v bežnom obchode.) Prst sa priloží pozdĺž 2,5 cm mierky na vonkajšom obale (škatuľka), v ktorom je dodávaná masť Rectogesic a jemným tlakom na tubu sa vytlačí na koniec prsta zodpovedajúce množstvo masti. Množstvo aplikovanej masti je približne 375 mg (1,5 mg GTN). Prst s nanesenou masťou sa vsunie do análneho kanála po prvý kĺb prsta a masť sa aplikuje po obvode análneho kanála.

Aplikovaná dávka glyceroltrinitrátu po podaní masti s obsahom 4 mg/g je približne 1,5 mg. Táto dávka sa má aplikovať do konečníka každých dvanásť hodín. Liečba má pokračovať až do ustúpenia bolesti, maximálne 8 týždňov.

Rectogesic sa má použiť až po zlyhaní konzervatívnej liečby akútnych symptómov análnej fisúry.

Starší pacienti (vek nad 65 rokov):

Nie sú dostupné žiadne špecifické informácie týkajúce sa použitia Rectogesicu u starších pacientov.

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek

Nie sú dostupné žiadne špecifické informácie týkajúce sa použitia Rectogesicu u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Deti a dospievajúci

Rectogesic sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože nie je dostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na glyceroltrinitrát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné organické nitráty.

Súbežné podávanie inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), napr. sildenafil citrátu, tadalafilu, vardenafilu a ďalších organických nitrátov s donormi oxidu dusnatého (NO), ako sú iné dlhodobo pôsobiace GTN lieky, izosorbiddinitrát a amyl- alebo butylnitrit.

Posturálna hypotenzia, hypotenzia alebo nekorigovaná hypovolémia, pretože použitie glyceroltrinitrátu môže pri týchto stavoch spôsobiť závažnú hypotenziu alebo šok.

Zvýšený vnútrolebečný tlak (napr. po úraze hlavy alebo krvácaní do mozgu) alebo nedostatočná mozgová cirkulácia.

Migréna alebo rekurentné bolesti hlavy.

Aortálna alebo mitrálna stenóza.

Hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia.

Konstriktívna perikarditída alebo tamponáda perikardu.

Závažná anémia.

Glaukóm s uzavretým uhlom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pomer prínosu a rizika pri použití Rectogesicu sa musí u každého pacienta stanoviť individuálne. U niektorých pacientov sa po liečbe Rectogesicom objavili silné bolesti hlavy. V niektorých prípadoch sa odporúča prehodnotenie správneho dávkovania. U pacientov, u ktorých je pomer rizika a prínosu negatívny, má byť liečba Rectogesicom ukončená pod dohľadom lekára a majú sa zaviesť iné terapeutické alebo chirurgické opatrenia.

Rectogesic sa má používať s opatnosťou u pacientov so závažnými ochoreniami obličiek alebo pečene.

Musí sa zabrániť dlhotrvajúcemu nadmernému zníženiu krvného tlaku, pretože existuje možnosť poškodenia mozgu, srdca, pečene a obličiek v dôsledku nedostatočného prekrvenia a

následné zvýšené riziko ischemie, trombózy a zmien funkcií týchto orgánov. Pacient má byť poučený, aby na zníženie rizika posturálnej hypotenzie postupoval pomaly pri vstávaní z ľahu alebo sedu. Toto odporúčanie je obzvlášť dôležité pre pacientov s nízkym objemom krvi a pacientov, ktorí podstupujú diuretickú liečbu. Hypotenzia vyvolaná podávaním glyceroltrinitrátu môže byť sprevádzaná paradoxnou bradykardiou a zhoršením angíny pectoris. Starší pacienti môžu byť náchylnejší na vývoj posturálnej hypotenzie, obzvlášť pri náhlom vstávaní. Nie sú dostupné žiadne špecifické informácie, ktoré by sa týkali používania Rectogesicu u starších pacientov.

Alkohol môže zvyšovať hypotenzné účinky glyceroltrinitrátu.

Ak chce lekár použiť masť s obsahom glyceroltrinitrátu u pacientov so srdcovými poruchami, napríklad s akútnym infarktom myokardu alebo kongestívnym zlyhávaním srdca, musí byť u pacienta starostlivo sledovaná hemodynamika a klinický stav, aby sa zabránilo možnému riziku hypotenzie a tachykardie.

Ak sa krvácanie súvisiace s hemoroidmi zvýši, liečba má byť prerušená.

Táto masť obsahuje propylénglykol a lanolín, ktoré môžu spôsobiť podráždenie kože a kožné reakcie (napríklad kontaktnú dermatitídu).

Ak pretrvávajú análne bolesti, je potrebná diferenciálna diagnostika na vylúčenie iných možných príčin bolesti.

Glyceroltrinitrát môže ovplyvňovať stanovenie katecholamínov a kyseliny vanilmandľovej v moči, pretože zvyšuje vylučovanie týchto látok.

Pri súbežnej liečbe s množstvom iných liekov je potrebná opatrnosť. Bližšie informácie sú uvedené v časti 4.5.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie iných vazodilatačných látok, blokátorov vápnikového kanála, ACE inhibítorov, beta blokátorov, diuretík, antihypertenzív, tricyklických antidepresív a veľkých trankvilizérov ako aj konzumácia alkoholu môžu zvyšovať hypotenzný účinok Rectogesicu. Na začiatku liečby Rectogesicom sa má dôkladne zvážiť súbežné používanie týchto liekov.

Hypotenzný účinok organických nitrátov je zosilňovaný súbežným podávaním inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), ako napríklad sildenafilu, tadalafilu alebo vardenafilu. (pozri časť 4.3).

Rectogesic je kontraindikovaný pri súbežnom podávaní donorov oxidu dusnatého (NO), ako sú napríklad izosorbiddinitrát a amyl- alebo butylnitrit (pozri časť 4.3).

Acetylcysteín môže zvyšovať vazodilatačné účinky glyceroltrinitrátu.

Súbežné podávanie intravenózneho glyceroltrinitrátu s intravenóznym heparínom môže viesť k zníženiu účinnosti heparínu. Preto je potrebné dôkladné sledovanie parametrov zrážania krvi a dávka heparínu musí byť podľa toho primerane upravená. Po ukončení liečby Rectogesicom sa môže vyskytnúť náhle predĺženie parciálneho tromboplastínového času (PTT). V tomto prípade je potrebné zníženie dávky heparínu.

Súbežné podávanie intravenózneho glyceroltrinitrátu a alteplázy môže spôsobovať zníženie trombolytickej aktivity alteplázy.

Súbežné podávanie Rectogesicu s dihydroergotamínom môže zvyšovať biologickú dostupnosť dihydroergotamínu a spôsobiť koronárnu vazokonstrikciu. Nemožno vylúčiť ovplyvnenie terapeutickú odozvy na Rectogesic pri perorálnom podávaní kyseliny acetylsalicylovej a iných nesteroidných protizápalových liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita: Nie sú k dispozícii údaje o účinku Rectogesicu na fertilitu u ľudí. Štúdie na potkanoch nenasvedčujú žiadnemu osobitnému riziku za odporúčaných podmienok použitia (pozri časť 5.3).

Gravidita: Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití glyceroltrinitrátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepriniesli žiadne výsledky týkajúce sa účinkov na embryonálny/fetálny vývoj, pôrodnosť alebo popôrodný vývoj (pozri časť 5.3). Rectogesic sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie: Nie je známe, či sa glyceroltrinitrát vylučuje do materského mlieka. Pretože existuje možnosť výskytu nepriaznivých účinkov u dojčených detí (pozri časť 5.3), používanie Rectogesicu sa počas dojčenia neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Rectogesicu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Rectogesic môže u niektorých pacientov (zvlášť pri prvom použití) spôsobiť závraty, rozmazané videnie, bolesti hlavy alebo únavu. Pacienti, ktorí používajú Rectogesic, majú pristupovať k vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov opatrne.

4.8 Nežiaduce účinky

U pacientov liečených Rectogesicom 4 mg/g rektálna masť boli hlásené ako najčastejšie nežiaduce účinky súvisiace s liečbou bolesti hlavy závislé na dávke, ktoré sa pozorovali u 57% pacientov.

Nežiaduce účinky z klinických štúdií sú uvedené podľa triedy orgánových systémov v nasledujúcej tabuľke. V rámci triedy orgánových systémov sú nežiaduce účinky uvedené podľa frekvencie výskytu s nasledovnými počtami výskytu v jednotlivých triedach: veľmi časté (>1/10), časté (>1/100 až <1/10), menej časté (>1/1 000 až <1/100).

Orgánový systém	Frekvencia výskytu	Nežiaduce účinky
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Časté	Nevolnosť
	Menej časté	Hnačka, nepríjemné pocity v análnej oblasti, vracanie, rektálne krvácanie, poruchy činnosti rekta
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Pruritus, pocit pálenia a svrbenia v análnej oblasti
Poruchy kardiovaskulárneho systému	Menej časté	Tachykardia

Nežiaduce účinky glyceroltrinitrátu sú zvyčajne závislé na dávke a takmer všetky tieto účinky sú dôsledkom vazodilatačného pôsobenia. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú bolesti hlavy (môžu byť aj závažného charakteru). V III. fáze klinického skúšania Rectogesicu

4 mg/g rektálna masť bol výskyt miernych, stredných a silných bolestí hlavy 18%, 25% a 20%. U pacientov s predchádzajúcou anamnézou migrény alebo rekurentnej bolesti hlavy bolo riziko vzniku bolesti hlavy počas liečby vyššie (pozri časť 4.3).

Bolesti hlavy sa môžu opakovať s každou dennou dávkou, obzvlášť pri vyššom dávkovaní. Pri bolestiach hlavy sa môžu podávať slabšie analgetiká, ako napríklad paracetamol. Bolesti hlavy ustúpia po prerušení liečby.

V klinickom skúšaní boli hlásené zriedkavé prípady výskytu ortostatickej hypotenzie s príznakmi ako vertigo a závraty. Pri výskyte týchto udalostí nebol prítomný žiadny výrazný trend spojený s dávkou.

Výskyt ortostatickej hypotenzie bol miernej intenzity u väčšiny pacientov a v III. fáze klinických štúdií neboli hlásené žiadne prípady výskytu závažnej ortostatickej hypotenzie.

Závraty a vertigo prispeli v niektorých prípadoch k ukončeniu podávania glyceroltrinitrátu.

Skúsenosti po uvedení na trh

Tieto reakcie boli hlásené na základe spontánnych správ, a preto nie je známa frekvencia výskytu (nie je možné určiť z dostupných údajov).

Poruchy nervového systému: točenie sa hlavy, synkopa

Poruchy ciev: hypotenzia, ortostatická hypotenzia

Poruchy imunitného systému: precitlivenosť, anafylaktoidná reakcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: podráždenie v mieste podania, vyrážka v mieste podania, bolesť v mieste podania

Točenie sa hlavy a hypotenzia (vrátane ortostatickej hypotenzie) môžu byť u niektorých pacientov natoľko závažné, že spôsobujú prerušenie liečby.

Skupinové účinky

Veľmi zriedkavo bežné dávky organických nitrátov spôsobili u zdanlivo zdravých pacientov methemoglobinémiu. Tiež dochádza k sčerveneniu, nestabilnej angíne pectoris a hypertenzii po vysadení lieku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Náhodné predávkovanie Rectogesicom môže spôsobiť hypotenziu a reflexnú tachykardiu. Nie je známy žiadny špecifický antagonist vazodilatačného účinku glyceroltrinitrátu a žiadny spôsob liečby nebol podrobený klinickej štúdii v takom rozsahu ako liečba predávkovania glyceroltrinitrátom. Pretože hypotenzný účinok po predávkovaní glyceroltrinitrátom je spôsobený venóznou dilatáciou a arteriálnou hypovolémiu, vhodná liečba má v týchto prípadoch smerovať k zvýšeniu celkového objemu telesných tekutín. Dostatočné môže byť pasívne zdvihnutie nôh pacienta, v niektorých prípadoch však môže byť potrebné intravenózne alebo infúzne podanie fyziologického roztoku alebo podobnej tekutiny. V zriedkavých prípadoch závažnej hypotenzie alebo šoku môže byť potrebná resuscitácia.

Nadmerné dávkovanie môže tiež spôsobiť methemoglobinémiu. Methemoglobinémiu má byť liečená infúznym podaním metylénovej modrej.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Myorelaxancia
ATC kód: C05AE01

Základný farmakologický účinok glyceroltrinitrátu je uvoľnenie hladkej cievnej svaloviny spôsobené uvoľňovaním oxidu dusnatého. Po aplikácii masti obsahujúcej glyceroltrinitrát do konečníka dochádza k relaxácii vnútorného análneho zvierača.

Zvýšené napätie vnútorného (nie však vonkajšieho) análneho zvierača je predispozičným faktorom pri vzniku análnych fisúr. Krvné cievy zásobujúce anodermu prechádzajú cez vnútorný análny zvierač. Zvýšené napätie vnútorného análneho zvierača tak môže znížovať prietok krvi a spôsobovať v tejto oblasti ischémiu.

Uvoľnenie konečníka spôsobuje aktiváciu anorektálneho inhibičného reflexu a uvoľnenie vnútorného análneho zvierača. Nervové zakončenia sprostredkovávajúce tento reflex ležia v stene čreva. Uvoľnenie neurotransmitera NO z tohto typu nervov má významnú úlohu pri fyziologickej činnosti vnútorného análneho zvierača. U človeka NO špecificky sprostredkováva anorektálny inhibičný reflex, ktorý spôsobuje relaxáciu vnútorného análneho zvierača.

Potvrdený bol vzťah medzi zvýšeným napätím vnútorného análneho zvierača a vznikom análnych fisúr. Pacienti s chronickými análnymi fisúrami majú významne vyšší priemerný maximálny pokojový análny tlak v porovnaní s kontrolnou skupinou a anodermálny krvný prietok u pacientov s chronickými análnymi fisúrami je významne nižší ako u kontrolnej skupiny. U pacientov, ktorí sa podrobili liečbe fisúr sfinkterotómiou, bolo dokázané zníženie análneho tlaku a zlepšenie anodermálneho prekrvenia, čo poskytuje ďalšie dôkazy o ischemickom pôvode análnych fisúr. Topická aplikácia donorov NO (ako glyceroltrinitrát) uvoľňuje análny zvierač, čo spôsobuje zníženie análneho tlaku a zlepšenie prekrvenia anodermu.

Účinok na bolesť

V troch klinických štúdiách fázy III Rectogesic 4 mg/g rektálna masť znižoval priemernú dennú intenzitu bolesti spôsobenej chronickými análnymi fisúrami v porovnaní s placebom (merané za použitia 100 mm vizuálnej analógovej stupnice). V prvej štúdii Rectogesic 4 mg/g rektálna masť znižoval priemernú dennú intenzitu bolesti po 21 dňoch používania o 13,3 mm (východisková hodnota 39,2 mm) oproti 4,3 mm (východisková hodnota 25,7 mm) v skupine pacientov používajúcich placebo ($p < 0,0063$) a po 56 dňoch používania o 18,8 mm oproti 6,9 mm v skupine pacientov používajúcich placebo ($p < 0,0001$). Zodpovedá to účinnosti liečby (rozdiel medzi percentuálnou zmenou pre Rectogesic a pre placebo) 17,2% po 21 dňoch používania a 21,1% po 56 dňoch používania. V druhej štúdii Rectogesic 4 mg/g rektálna masť znižoval priemernú dennú intenzitu bolesti po 21 dňoch používania o 11,1 mm (východisková hodnota 33,4 mm) oproti 7,7 mm (východisková hodnota 34,0 mm) v skupine pacientov používajúcich placebo ($p < 0,0388$) a po 56 dňoch používania o 17,2 mm oproti 13,8 mm v skupine pacientov používajúcich placebo ($p < 0,0039$). Zodpovedá to účinnosti liečby 10,6 % po 21 dňoch používania a 10,9 % po 56 dňoch používania. V tretej štúdii Rectogesic 4 mg/g rektálna masť znižoval priemernú dennú intenzitu bolesti po 21 dňoch používania o 28,1 mm (východisková hodnota 55,0 mm) oproti 24,9 mm (východisková hodnota 54,1 mm) v skupine pacientov používajúcich placebo ($p < 0,0489$) a po 56 dňoch používania o 35,2 mm oproti 33,8 mm v skupine pacientov používajúcich placebo ($p < 0,0447$). Zodpovedá to účinnosti liečby 5,1% po 21 dňoch používania a 1,5% po 56 dňoch používania.

Účinok na hojenie

Vo všetkých troch štúdiách sa účinok Rectogesicu 4 mg/g rektálna masť na hojenie análnych fisúr štatisticky významne nelíšil od skupiny pacientov používajúcich placebo. Rectogesic nie je určený na hojenie chronických análnych fisúr.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribučný objem glyceroltrinitrátu je približne 3 l/kg, pričom glyceroltrinitrát je veľmi rýchlo eliminovaný. Plazmatický polčas je približne 3 minúty. Pozorované hodnoty klírensu (približne 1 l/kg/min) výrazne preyšujú hepatálny prietok krvi. Známe miesta extrahepatálneho metabolizmu zahŕňajú červené krvinky a steny ciev. Prvotnými produktmi metabolizmu glyceroltrinitrátu sú anorganický nitrát a 1,2- alebo 1,3-glyceroldinitráty. Dinitráty sú menej účinné vazodilatačné látky ako glyceroltrinitrát, ich eliminácia z plazmy je však pomalšia. Ich príspevok k relaxácii vnútorného análneho zvierača nie je známy. Dinitráty sú ďalej metabolizované na mononitráty bez účinku na cievy a nakoniec na glycerol a oxid uhličitý. U šiestich zdravých pacientov bola priemerná biologická dostupnosť 0,75 mg glyceroltrinitrátu aplikovaného do análneho kanála vo forme 0,2% masti približne 50% podanej dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita pri opakovaní dávky

S Rectogesicom neboli vykonané žiadne štúdie systémovej toxicity. Publikované informácie naznačujú, že vysoké perorálne dávky glyceroltrinitrátu môžu mať pri dlhodobom podávaní toxické účinky (methemoglobínemia, testikulárna atrofia a aspermatogenéza). Tieto zistenia nepredstavujú žiadne zvláštne riziko pre človeka za podmienok terapeutického používania.

Mutagenita a karcinogenita

Informácie z predklinických štúdií s GTN popisujú genotoxické účinky len na kmeň s poruchou opravného mechanizmu *S. typhimurium* TA1535. Celoživotné podávanie GTN hlodavcom v potrave viedlo k záveru, že nitroglycerín nemá karcinogénne účinky relevantné pre terapeutický rozsah dávky u ľudí.

Reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov pri intravenóznom, intraperitoneálnom a dermálnom podávaní glyceroltrinitrátu nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo embryonálny vývoj v dávkach, ktoré nevyvolávali toxicitu u rodičov. Nepozorovali sa žiadne teratogénne účinky. U potkanov sa pozorovali fetotoxické účinky (znížená pôrodná váha) pri dávkovaní nad 1 mg/kg/deň (i.p.) a 28 mg/kg/deň (dermálne) po expozícii *in utero* počas fetálneho vývoja.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

propylénglykol
lanolín
sorbitánseskvioleát
tuhý parafín
biela vazelína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení: 8 týždňov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Tabu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 g

Hliníková tuba s bielym skrutkovacím uzáverom z polyetylénu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Grünenthal GmbH

Zieglerstrasse 6

52078 Aachen

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

23/0310/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19.júla 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. februára 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024