

## Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

### *Rectogesic 4 mg/g Ορθική αλοιφή*

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rectogesic 4 mg/g Ορθική αλοιφή.

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τρινιτρική γλυκερίνη (Glyceryl trinitrate – GTN): 4 mg/g.

Ένα γραμμάριο ορθικής αλοιφής περιέχει 40 mg τρινιτρικής γλυκερίνης σε προπυλενογλυκόλη που αντιστοιχεί σε 4 mg τρινιτρικής γλυκερίνης. Η λαμβανόμενη δόση από 375 mg αυτού του σκευάσματος είναι περίπου 1,5 mg τρινιτρικής γλυκερίνης.

Η αλοιφή περιέχει επίσης 36 mg προπυλενογλυκόλη και 140 mg λαυολίνη, ανά γραμμάριο ορθικής αλοιφής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ορθική αλοιφή.  
Λευκωπή, λεία, αδιαφανής αλοιφή.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ορθική αλοιφή Rectogesic 4 mg/g ενδείκνυται για την ανακούφιση πόνου που σχετίζεται με χρόνιες ραγάδες του πρωκτού.

Κατά την κλινική ανάπτυξη του φαρμάκου καταδείχθηκε μέτρια επίδραση στη βελτίωση της μέσης ημερήσιας έντασης του πόνου (βλέπε παράγραφο 5.1).

##### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

**Οδός χορήγησης:** ορθική χρήση

##### **Ενήλικες:**

Για την εφαρμογή της αλοιφής μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα κάλυμμα για το δάχτυλο, όπως διαφανής μεμβράνη ή μια ειδική θήκη για δάχτυλο. Μπορείτε να αγοράσετε ειδικές θήκες από κάποιο φαρμακείο ή εξειδικευμένο κατάστημα. Τοποθετείτε το καλυμμένο δάχτυλο παράλληλα με τη δοσολογική γραμμή 2,5 εκ. που βρίσκεται στο εξωτερικό κουτί του Rectogesic και, πιέζοντας ελαφρά το σωληνάριο, εξάγετε την αλοιφή στο άκρο του δαχτύλου επί μήκος ίσο με τη γραμμή του κουτιού. Η ποσότητα της αλοιφής που αντιστοιχεί στο μήκος αυτό είναι περίπου 375 mg (1,5 mg GTN). Το καλυμμένο δάχτυλο εισάγεται απαλά στον πρωκτικό σωλήνα μέχρι την πρώτη μεσοφαλαγγική άρθρωση του δαχτύλου και η αλοιφή εφαρμόζεται περιφερικά στον πρωκτικό σωλήνα.

Η δόση που παρέχεται από την αλοιφή 4 mg/g είναι 1,5 mg τρινιτρική γλυκερίνη. Η δόση θα πρέπει να εφαρμόζεται ενδοπρωκτικά κάθε δώδεκα ώρες. Η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί μέχρι να υποχωρήσει ο πόνος ή για μέγιστο διάστημα 8 εβδομάδων.

Το Rectogesic θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν δεν αποδίδει η συντηρητική θεραπεία για την

αντιμετώπιση των ραγάδων του πρωκτού.

#### **Ηλικιωμένοι:**

Δεν διατίθενται ειδικές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Rectogesic σε ηλικιωμένους.

#### **Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια:**

Δεν διατίθενται ειδικές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Rectogesic σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

#### **Παιδιά και έφηβοι:**

Το Rectogesic δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία «τρινιτρική γλυκερίνη» ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή γνωστή ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση στα οργανικά νιτρώδη.

Ταυτόχρονη θεραπεία με κιτρική σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη και με ουσίες που δημιουργούν οξείδιο του αζώτου (NO), όπως άλλα προϊόντα GNT μακράς δράσης, ο δινιτρικός ισοσορβίτης και το νιτρώδες αμύλιο ή βουτύλιο.

Ορθοστατική υπόταση, υπόταση ή μη διορθωμένη υπο-ογκαιμία διότι η χρήση της τρινιτρικής γλυκερίνης σε τέτοιες καταστάσεις μπορεί να προκαλέσει βαριά υπόταση ή σοκ.

Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (π.χ. λόγω τραυματισμού στο κεφάλι ή εγκεφαλική αιμορραγία) ή ανεπαρκής εγκεφαλική κυκλοφορία.

Ημικρανία ή υποτροπιάζουσες κεφαλαλγίες.

Στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδος.

Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Συμπτωτική περικαρδίτιδα ή περικαρδιακός επιπωματισμός.

Έντονη αναιμία.

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η σχέση κινδύνου/οφέλους του Rectogesic πρέπει να προσδιορίζεται κατά περίπτωση. Σε ορισμένους ασθενείς, μετά τη θεραπεία με Rectogesic, μπορεί να παρατηρηθούν σοβαρές κεφαλαλγίες. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνιστάται η επανεκτίμηση της σωστής δόσης. Σε ασθενείς για τους οποίους η σχέση κινδύνου/οφέλους κρίνεται αρνητική, η θεραπεία με Rectogesic πρέπει να διακοπεί υπό την καθοδήγηση ιατρού και να εκκινηθούν άλλες θεραπευτικές ή χειρουργικές παρεμβάσεις.

Η ορθική αλοιφή Rectogesic πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν βαριά ηπατική ή νεφρική νόσο.

Η υπερβολική υπόταση, ιδίως για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, πρέπει να αποφεύγεται λόγω των ενδεχομένων βλαπτικών επιδράσεων στον εγκέφαλο, την καρδιά, το ήπαρ και τους νεφρούς από πτώχή αιμάτωση και τον συνοδό κίνδυνο ισχαιμίας, θρόμβωσης και αλλοιωμένης λειτουργίας των οργάνων αυτών. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αλλάζουν θέση αργά όταν σηκώνονται από την ύπτια ή την καθιστή στην όρθια θέση για να ελαχιστοποιείται η

ορθοστατική υπόταση. Αυτή η συμβουλή είναι ιδιαίτερος σημαντική για τους ασθενείς με χαμηλό όγκο αίματος και αυτούς που λαμβάνουν διουρητική αγωγή. Η υπόταση που προκαλείται από την τρινιτρική γλυκερίνη μπορεί να συνοδεύεται από παράδοξη βραδυκαρδία και αυξημένη στηθάγχη. Οι ηλικιωμένοι ενδέχεται να είναι πιο επιρρεπείς στην εκδήλωση ορθοστατικής υπότασης, ιδίως κατά την απότομη έγερση. Δεν διατίθενται ειδικές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Rectogesic από ηλικιωμένους.

Το αλκοόλ μπορεί να επιτείνει την υποτασική δράση της τρινιτρικής γλυκερίνης.

Αν ο γιατρός επιλέξει να χρησιμοποιήσει αλοιοφή τρινιτρικής γλυκερίνης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί προσεκτική κλινική και αιμοδυναμική παρακολούθηση για την αποφυγή των δυνητικών κινδύνων της υπότασης και ταχυκαρδίας.

Αν αυξηθεί η αιμορραγία που σχετίζεται με τις αιμορροΐδες, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Το σκεύασμα αυτό περιέχει προπυλενογλυκόλη και λανολίνη που είναι δυνατό να προκαλέσουν δερματικούς ερεθισμούς και αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής).

Αν ο πρωκτικός πόνος δεν υποχωρεί, ενδέχεται να απαιτηθεί επαναληπτική διάγνωση ώστε να αποκλειστούν άλλες αιτίες πόνου.

Η τρινιτρική γλυκερίνη μπορεί να αλλοιώσει τις μετρήσεις κατεχολαμινών και VMA (βανιλομανδελικού οξέος) στα ούρα διότι αυξάνει την έκκριση αυτών των ουσιών.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με κάποια άλλα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά. Βλέπε παράγραφο 4.5 για ειδικότερες πληροφορίες.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αγγειοδιασταλτικά, ανταγωνιστές ασβεστίου, ανταγωνιστές του ΜΕΑ, β-αναστολείς, διουρητικά, αντιυπερτασικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και μείζονα ηρεμιστικά, καθώς και η κατανάλωση αλκοόλ, μπορούν να ενισχύσουν τις υποτασικές δράσεις του Rectogesic. Συνεπώς, η ταυτόχρονη θεραπεία με αυτά τα φάρμακα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας με Rectogesic.

Η υποτασική δράση των νιτροδών επιτείνεται από την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης, π.χ. σιλденаφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Το Rectogesic αντενδείκνυται για ταυτόχρονη θεραπεία με ουσίες που δημιουργούν οξειδίο του αζώτου (NO), όπως ο δινιτρικός ισοσορβίτης και το νιτρώδες αμύλιο ή βουτύλιο (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η ακετυλοκυστεΐνη είναι δυνατόν να ενισχύσει την αγγειοδιασταλτική δράση της τρινιτρικής γλυκερίνης.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ηπαρίνη προκαλεί μείωση της αποτελεσματικότητας της ηπαρίνης. Απαιτείται στενή παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης του αίματος και κατάλληλη προσαρμογή της δόσης ηπαρίνης. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με Rectogesic ενδέχεται να παρατηρηθεί απότομη αύξηση του PTT (μερικός χρόνος θρομβοπλαστίνης). Στην περίπτωση αυτή ενδέχεται να απαιτηθεί μείωση της δόσης ηπαρίνης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση τρινιτρικής γλυκερίνης μπορεί να προκαλέσει μείωση της θρομβολυτικής δράσης της αλτεπλάσης.

Η συγχορήγηση του Rectogesic με διυδροεργοταμίνη μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της διυδροεργοταμίνης και να οδηγήσει σε αγγειοσύσπαση των στεφανιαίων. Δεν μπορεί να

αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ότι η λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων δύναται να μειώσει τη θεραπευτική απάντηση στο Rectogesic.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

**Κύηση:** Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της τρινιτρικής γλυκερίνης σε εγκύους γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν έχουν καταλήξει σε οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της ουσίας στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου/κνήματος, στον τοκετό και την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Rectogesic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια της κύησης.

**Γαλουχία:** Δεν είναι γνωστό αν η τρινιτρική γλυκερίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω των δυνητικών επιβλαβών επιδράσεων στο βρέφος που θηλάζει (βλέπε παράγραφο 5.3), η χρήση του Rectogesic δεν συνιστάται στη διάρκεια της γαλουχίας.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Rectogesic στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η ορθική αλοιφή Rectogesic μπορεί να προκαλέσει ζάλη, ίλιγγο, θόλωση της οράσεως, κεφαλαλγία ή κόπωση σε μερικούς ασθενείς, ιδίως κατά την πρώτη χρήση. Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών στους κινδύνους που ενέχει η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων όταν χρησιμοποιούν ορθική αλοιφή Rectogesic.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ορθική αλοιφή Rectogesic 4 mg/g, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η δοσοεξαρτώμενη κεφαλαλγία που παρατηρήθηκε με συχνότητα 57%.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν στις κλινικές μελέτες παρουσιάζονται ανά σύστημα οργάνων στον πίνακα που ακολουθεί. Για κάθε σύστημα οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους βάσει των ακόλουθων κατηγοριών: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (>1/100 <1/10), όχι συχνές (>1/1000 <1/100).

Σύστημα οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Ναυτία
	Όχι συχνές	Διάρροια, πρωκτική δυσφορία, έμετος, πρωκτική αιμορραγία, πρωκτικές διαταραχές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Ερύθημα, αίσθημα καύσου και κνησμός στον πρωκτό
Διαταραχές καρδιαγγειακού συστήματος	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αλοιφής τρινιτρικής γλυκερίνης 2% (που χρησιμοποιείται στην προφύλαξη από τη στηθάγχη) είναι γενικά δοσοεξαρτώμενες, και σχεδόν όλες αυτές οι αντιδράσεις είναι αποτέλεσμα αγγειοδιασταλτικής δράσης. Κεφαλαλγία, που μπορεί να είναι έντονη, είναι η πιο συχνά αναφερόμενη παρενέργεια. Στις κλινικές δοκιμές της ορθικής αλοιφής

Rectogesic 4 mg/g στη Φάση III η συχνότητα εμφάνισης ασθενούς, μέτριας και σοβαρής κεφαλαλγίας ήταν 18%, 25% και 20% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ιστορικό ημικρανίας ή υποτροπιάζουσας κεφαλαλγίας ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν κεφαλαλγία στη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.3). Η κεφαλαλγία μπορεί να υποτροπιάζει με κάθε ημερήσια δόση, ιδίως με υψηλότερες δόσεις. Η κεφαλαλγία μπορεί να αντιμετωπιστεί με ελαφρά αναλγητικά, π.χ. παρακεταμόλη, και γενικά το πρόβλημα παύει να υφίσταται μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Παροδικά επεισόδια, ιλίγγου, που μερικές φορές σχετίζονται με μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, μπορεί επίσης να συμβούν. Υπόταση (συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης) δεν είναι συχνή, αλλά σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι αρκετά βαριά ώστε να υπαγορεύει τη διακοπή της θεραπείας. Συγκοπτικά επεισόδια, ασταθής στηθάγχη και αντανάκλαστική υπέρταση έχουν αναφερθεί, αλλά είναι ασυνήθιστα. Αλλεργικές αντιδράσεις στην τρινιτρική γλυκερίνη είναι ασυνήθιστες, και οι περισσότερες που έχουν αναφερθεί ήταν περιπτώσεις δερματίτιδας εξ επαφής ή σταθερά φαρμακευτικά εξανθήματα σε ασθενείς που έλαβαν τρινιτρική γλυκερίνη σε αλοιφή ή αυτοκόλλητα. Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις γνησίων αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, και τέτοιες αντιδράσεις μπορεί πιθανόν να συμβούν σε ασθενείς που παίρνουν τρινιτρική γλυκερίνη από οποιαδήποτε οδό. Εξαιρετικά σπάνια, συνηθισμένες δόσεις οργανικών νιτροδών έχουν προκαλέσει μεθαιμοσφαιριναιμία σε φαινομενικά φυσιολογικούς ασθενείς. Έχουν παρατηρηθεί εξάψεις ως σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια από άλλα προϊόντα που περιέχουν τρινιτρική γλυκερίνη.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Η τυχαία υπερδοσολογία με ορθική αλοιφή Rectogesic μπορεί να προκαλέσει υπόταση και αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Δεν είναι γνωστός κανένας ειδικός ανταγωνιστής των αγγειοδιασταλτικών δράσεων της νιτρογλυκερίνης, και καμιά παρέμβαση δεν έχει υποβληθεί σε ελεγχόμενη μελέτη ως θεραπεία για την υπερδοσολογία της τρινιτρικής γλυκερίνης. Επειδή η υπόταση που σχετίζεται με υπερδοσολογία τρινιτρικής γλυκερίνης είναι αποτέλεσμα φλεβοδιαστολής και αρτηριακής υπο-ογκαιμίας, η συνετή θεραπεία στην κατάσταση αυτή θα πρέπει να στραφεί προς την αύξηση του κεντρικού όγκου υγρών. Η παθητική ανύψωση των σκελών του ασθενούς μπορεί να είναι αρκετή, αλλά μπορεί να χρειασθεί επίσης ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού ή παρόμοιου υγρού. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις σοβαρής υπότασης ή σοκ ενδέχεται να απαιτηθούν μέτρα ανάνηψης.

Οι υπερβολικές δόσεις ενδέχεται επίσης να προκαλέσουν μεθαιμοσφαιριναιμία η οποία αντιμετωπίζεται με κυανούν του μεθυλενίου.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μυοχαλαρωτικά  
Κωδικός ATC: C05AE01

Η κύρια φαρμακολογική δράση της τρινιτρικής γλυκερίνης επιτελείται μέσω της απελευθέρωσης οξειδίου του αζώτου. Όταν η αλοιφή της τρινιτρικής γλυκερίνης εφαρμόζεται από την ενδοπρωκτική οδό, ο έσω πρωκτικός σφιγκτήρας χαλαρώνει.

Η υπερτονία του έσω αλλά όχι του έξω πρωκτικού σφιγκτήρα είναι προδιαθετικός παράγων για το σχηματισμό ραγάδων του πρωκτού. Τα αιμοφόρα αγγεία προς το δέρμα του πρωκτού περνούν μέσα από τον έσω πρωκτικό σφιγκτήρα. Συνεπώς η υπερτονία του έσω πρωκτικού σφιγκτήρα μπορεί να μειώσει τη ροή αίματος και να προκαλέσει ισχαιμία στην περιοχή.

Η διάταση του πρωκτού προκαλεί το ορθοπρωκτικό ανασταλτικό αντανάκλαστικό και επιφέρει χαλάρωση του έσω πρωκτικού σφιγκτήρα. Τα νεύρα που εξυπηρετούν το αντανάκλαστικό αυτό βρίσκονται στο τοίχωμα του εντέρου. Η έκλυση του νευροδιαβιβαστή οξειδίου του αζώτου

(NO) από νεύρα αυτού του τύπου παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία του έσω πρωκτικού σφιγκτήρα. Συγκεκριμένα, το οξειδίο του αζώτου (NO) μεσολαβεί στο ορθοπρωκτικό ανασταλτικό αντανακλαστικό στον άνθρωπο, και χαλαρώνει τον έσω πρωκτικό σφιγκτήρα.

Ο σύνδεσμος μεταξύ υπερτονίας και σπασμού του έσω πρωκτικού σφιγκτήρα και παρουσίας ραγάδων στον πρωκτό έχει αποδειχθεί. Ασθενείς με χρόνιες ραγάδες του πρωκτού έχουν σημαντικά υψηλότερη μέση μέγιστη (ενδο)πρωκτική πίεση ηρεμίας από τους μάρτυρες (υγιείς εθελοντές), ενώ η πρωκτοδερματική ροή αίματος σε ασθενείς με χρόνιες ραγάδες του πρωκτού ήταν σημαντικά χαμηλότερη απ' ό,τι στους μάρτυρες. Σε ασθενείς των οποίων οι ραγάδες επουλώθηκαν μετά από σφιγκτηροτομή, αποδείχθηκε μείωση της (ενδο)πρωκτικής πίεσης και βελτίωση στην πρωκτοδερματική ροή αίματος, γεγονός που αποτελεί πρόσθετη μαρτυρία για την ισχαιμική φύση των ραγάδων του πρωκτού. Η τοπική εφαρμογή ενός δότη οξειδίου του αζώτου (NO) (τρινιτρική γλυκερίνη) χαλαρώνει τον πρωκτικό σφιγκτήρα και προκαλεί μείωση της πρωκτικής πίεσης και βελτίωση στην πρωκτοδερματική ροή αίματος.

### **Επίδραση στον πόνο**

Σε τρεις κλινικές μελέτες Φάσης III, η ορθική αλοιφή Rectogesic 4 mg/g αποδείχθηκε ότι βελτιώνει τη μέση ημερήσια ένταση πόνου που σχετίζεται με τις χρόνιες πρωκτικές ραγάδες σε σύγκριση με τα εικονικά φάρμακα (placebo), η οποία μετράται με χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας 100mm. Στην πρώτη μελέτη η ορθική αλοιφή Rectogesic 4 mg/g μείωσε τη μέση ημερήσια ένταση πόνου σε διάστημα 21 ημερών κατά 13,3mm (αρχική τιμή 39,2mm) σε σύγκριση με 4,3mm (αρχική τιμή 25,7mm) για τους ασθενείς που έλαβαν placebo ( $p<0,0063$ ) και σε διάστημα 56 ημερών κατά 18,8mm σε σύγκριση με 6,9mm ( $p<0,0001$ ), αντίστοιχα. Αυτό σημαίνει ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (δηλαδή η διαφορά μεταξύ της μεταβολής εκπεφρασμένης σε ποσοστό επί τοις εκατό για το Rectogesic και για το placebo) ήταν 17,2% για διάστημα 21 ημερών και 21,1% για 56 ημέρες. Στη δεύτερη μελέτη, η ορθική αλοιφή Rectogesic 4 mg/g μείωσε τη μέση ημερήσια ένταση πόνου σε διάστημα 21 ημερών κατά 11,1mm (αρχική τιμή 33,4mm) σε σύγκριση με 7,7mm (αρχική τιμή 34,0mm) για το placebo ( $p<0,0388$ ) και σε διάστημα 56 ημερών κατά 17,2mm σε σύγκριση με 13,8mm ( $p<0,0039$ ), αντίστοιχα. Αυτό σημαίνει ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ήταν 10,6% για διάστημα 21 ημερών και 10,9% για διάστημα 56 ημερών. Στην τρίτη μελέτη, η ορθική αλοιφή Rectogesic 4 mg/g μείωσε τη μέση ημερήσια ένταση πόνου σε διάστημα 21 ημερών κατά 28,1mm (αρχική τιμή 55,0mm) σε σύγκριση με 24,9mm (αρχική τιμή 54,1mm) για το placebo ( $p<0,0489$ ) και σε διάστημα 56 ημερών κατά 35,2mm σε σύγκριση με 33,8mm ( $p<0,0447$ ), αντίστοιχα. Αυτό σημαίνει ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ήταν 5,1% για διάστημα 21 ημερών και 1,5% για διάστημα 56 ημερών.

### **Επίδραση στην επούλωση**

Και στις τρεις μελέτες, η επούλωση των πρωκτικών ραγάδων σε ασθενείς που έλαβαν ορθική αλοιφή Rectogesic 4 mg/g δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με αυτούς που έλαβαν placebo. Το Rectogesic δεν ενδείκνυται για την επούλωση χρόνιων πρωκτικών ραγάδων.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Ο όγκος κατανομής της τρινιτρικής γλυκερίνης είναι περίπου 3 L/kg και η ουσία καθαίρεται από τον όγκο αυτό με εξαιρετικά ταχείς ρυθμούς, με αποτέλεσμα η ημιπερίοδος ζωής στον ορό να είναι περίπου 3 λεπτά. Οι παρατηρούμενες τιμές κάθαρσης (σχεδόν 1 L/kg/min) υπερβαίνουν κατά πολύ την ηπατική ροή αίματος. Στα γνωστά σημεία εξωηπατικού μεταβολισμού περιλαμβάνονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα τοιχώματα των αγγείων. Τα αρχικά προϊόντα του μεταβολισμού της τρινιτρικής γλυκερίνης είναι ανόργανο νιτρικό και οι 1,2 και 1,3-δινιτρογλυκερόλες. Τα δινιτρικά είναι λιγότερο δραστικοί αγγειοδιαστολείς από την τρινιτρική γλυκερίνη, αλλά έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής στον ορό. Η συμβολή τους στη χαλάρωση του έσω πρωκτικού σφιγκτήρα είναι άγνωστη. Τα δινιτρικά μεταβολίζονται περαιτέρω σε μη αγγειοδραστικά μονονιτρικά και τελικά σε γλυκερόλη και διοξείδιο του άνθρακα. Σε έξι υγιή άτομα, η μέση βιοδιαθεσιμότητα της τρινιτρικής γλυκερίνης που εφαρμόστηκε στον πρωκτικό σωλήνα ως αλοιφή 0,2% ήταν περίπου 50% της δόσης των 0,75

mg.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες της συστημικής τοξικότητας του Rectogesic. Τα δημοσιευμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι υψηλές από τους στόματος δόσεις τρινιτρικής γλυκερίνης ενδέχεται να έχουν τοξική δράση (μεθαιμοσφαιριναιμία, ατροφία των όρχεων και απουσία σπερματογένεσης) στην μακροπρόθεσμη θεραπεία. Ωστόσο, αυτές οι διαπιστώσεις δεν συνιστούν ιδιαίτερο κίνδυνο για ανθρώπους που λαμβάνουν την ουσία υπό συνθήκες θεραπευτικής χρήσης.

#### Μεταλλαξιγόνο και καρκινογόνο δράση

Δεδομένα από προκλινικές μελέτες με τρινιτρική γλυκερίνη υποδηλώνουν γονοτοξική δράση μόνο στο στέλεχος TA1535 με αδυναμία επιδιόρθωσης του *S. typhimurium* καθώς και καρκινογόνο δράση. Ωστόσο, η εμφάνιση αυξημένου κινδύνου καρκινογένεσης υπό συνθήκες θεραπευτικής χρήσης δεν θεωρείται πιθανή.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε επίμυες και κουνέλια με ενδοφλέβια, ενδοπεριτοναϊκή και δερματική χορήγηση τρινιτρικής γλυκερίνης δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα ή την ανάπτυξη του εμβρύου σε δόσεις που δεν προκαλούν τοξικότητα στους γονείς. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση. Εμβρυοτοξική δράση παρατηρήθηκε στους επίμυες (μειωμένο βάρος νεογνών) με δόσεις άνω των 1 mg/kg/d (ενδοπεριτοναϊκά) και 28 mg/kg/d (δερματικά) μετά από ενδομήτρια έκθεση κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προπυλενογλυκόλη  
Λανολίνη  
Σεσκιελαϊκή σορβιτάνη  
Σκληρή παραφίνη  
Λευκή μαλακή παραφίνη

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

15 μήνες  
Μετά την αποσφράγιση: 8 εβδομάδες

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Μην καταψύχετε.  
Διατηρείτε το σωληνάριο καλά κλεισμένο.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

30 γρ.  
Σωληνάρια από αλουμίνιο με λευκά μη διατρητικά βιδωτά πόματα από πολυαιθυλένιο.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ProStrakan Limited  
Galabank Business Park, Galashiels  
TD1 1QH  
Ηνωμένο Βασίλειο  
Τηλ.: + 44 (0)1896 664000  
Φαξ: + 44 (0)1896 664001

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας: 80477/10-11-2009

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

22 Ιανουαρίου 2007

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

28 Αυγούστου 2009