

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rectogesic 4 mg/g zalf voor rectaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Glyceryltrinitraat: 4 mg/g.

Eén gram zalf voor rectaal gebruik bevat 4 mg glyceryltrinitraat (GTN). De toegediende dosering van 375 mg bevat ongeveer 1,5 mg GTN.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

De zalf bevat ook 36 mg propyleenglycol en 140 mg lanoline per gram zalf voor rectaal gebruik.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf voor rectaal gebruik.

Een gebroken witte, zachte, opake zalfformulering.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rectogesic 4 mg/g zalf voor rectaal gebruik is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor pijnverlichting bij chronische anale fissuren.

Tijdens de klinische ontwikkeling van het geneesmiddel is een bescheiden effect aangetoond wat betreft verbetering van de intensiteit van de gemiddelde dagelijkse pijn (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg: rectaal gebruik

Volwassenen

Vingerbedekking, zoals plastic folie of een vingercondoom, kan over de vinger worden geplaatst voor het aanbrengen van de zalf. (Vingercondooms zijn verkrijgbaar bij de lokale apotheek of detailhandel voor medische producten en plastic folie bij de supermarkt.) De vinger wordt langs een 2,5 cm lange doseringslijn geplaatst die op de buitenverpakking van Rectogesic staat afgebeeld. Vervolgens wordt een strook zalf met de lengte van de lijn op het uiteinde van de vinger uitgedrukt door zachtjes in de tube te knijpen. De uitgeknepen hoeveelheid zalf is ongeveer 375 mg (1,5 mg GTN). De bedekte vinger wordt vervolgens voorzichtig in het anale kanaal ingebracht tot aan het eerste gewricht tussen de vingerkootjes (knokkel) en de zalf wordt rondom het anale kanaal aangebracht.

De dosering glyceryltrinitraat in de 4 mg/g zalf is 1,5 mg. De dosering moet iedere 12 uur intra-anaal worden aangebracht. De behandeling kan worden voortgezet tot de pijn afneemt of maximaal gedurende 8 weken.

Rectogesic moet worden gebruikt na falen van de traditionele behandeling voor acute symptomen van anale fissuren.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over het gebruik van Rectogesic bij ouderen.

Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over het gebruik van Rectogesic bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen.

Kinderen en adolescenten

Het gebruik van Rectogesic wordt afgeraden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar aangezien er niets bekend is over de veiligheid en werkzaamheid bij deze leeftijdsgroep.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof 'glyceryltrinitraat' of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere organische nitraten.

Gelijktijdige behandeling met fosfodiësterase-type 5-(PDE5-)remmers zoals sildenafilcitraat, tadalafil, vardenafil en andere organische nitraten met stikstofoxide(NO-)donoren, zoals andere langwerkende GTN-producten, isosorbidedinitraat en amyl- of butylnitriet.

Posturale hypotensie, hypotensie of ongecorrigeerde hypovolemie, omdat gebruik van glyceryltrinitraat in dergelijke gevallen ernstige hypotensie of shock kan veroorzaken.

Verhoogde intracraniale druk (bijv. trauma aan het hoofd of cerebrale bloedingen) of onvoldoende cerebrale circulatie.

Migraine of chronische hoofdpijn.

Aorta- of mitralisstenose.

Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.

Constrictieve pericarditis of pericardtamponade.

Merkbare anemie.

Gesloten kamerhoekglaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De verhouding tussen voordelen en risico's van Rectogesic moet op een individuele basis worden vastgesteld. Bij sommige patiënten kan ernstige hoofdpijn optreden na behandeling met Rectogesic. In sommige gevallen wordt een nieuwe evaluatie van de dosering voorgesteld. Bij patiënten bij wie de verhouding tussen voordelen en risico's negatief blijkt, moet de behandeling met Rectogesic worden beëindigd onder begeleiding van een arts en moeten andere therapeutische of chirurgische interventies worden gestart.

Rectogesic moet bij patiënten met ernstige lever- of nieraandoeningen met voorzichtigheid worden gebruikt.

Overmatige hypotensie, vooral gedurende langere perioden, moet worden vermeden vanwege mogelijk schadelijke gevolgen voor hersenen, hart, lever en nieren als gevolg van slechte perfusie en het bijkomende risico op ischemie, trombose en een veranderde functie van deze organen.

Patiënten moet worden aangeraden langzaam van houding te veranderen bij het rechtekomen vanuit een liggende of zittende positie om posturale hypotensie zoveel mogelijk te beperken. Dit advies is vooral belangrijk voor patiënten met een laag bloedvolume die diuretica gebruiken. Paradoxe bradycardie en verergering van angina pectoris kunnen samengaan met hypotensie veroorzaakt door glyceryltrinitraat. Ouderen kunnen gevoeliger zijn voor het ontwikkelen van posturale hypotensie, vooral bij plotseling opstaan. Er is geen specifieke informatie beschikbaar over het gebruik van Rectogesic bij ouderen.

Alcohol kan de hypotensieve effecten van glyceryltrinitraat versterken.

Indien de arts ervoor kiest glyceryltrinitraat zelf te gebruiken bij patiënten met hartaandoeningen, zoals acuut myocardinfarct of congestief hartfalen, moet zorgvuldige klinische en hemodynamische bewaking worden toegepast om de mogelijke risico's op hypotensie en tachycardie te vermijden.

Indien bloedingen met betrekking tot hemorroïden toenemen, moet de behandeling worden gestaakt.

Deze formulering bevat propyleenglycol en lanoline, stoffen die huidirritaties en huidreacties (zoals contactdermatitis) kunnen veroorzaken.

Indien de anale pijn aanhoudt, kan een differentiële diagnose nodig zijn om andere oorzaken van de pijn uit te sluiten.

Glyceryltrinitraat kan de meting van catecholaminen en vanillyl-amandelzuur in urine verstoren omdat het de uitscheiding van deze stoffen bevordert.

Gelijktijdige behandeling met een aantal andere geneesmiddelen moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd. Raadpleeg rubriek 4.5 voor specifieke informatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met andere vaatverwijders, calciumkanaalblokkers, ACE-remmers, bètablokkers, diuretica, antihypertensiva, tricyclische antidepressiva en sterke tranquilizers, maar ook de consumptie van alcohol, kan de bloeddrukverlagende effecten van Rectogesic versterken. Daarom moet gelijktijdige behandeling met deze geneesmiddelen zorgvuldig worden overwogen vóór de behandeling met Rectogesic wordt ingesteld.

Het hypotensieve effect van organische nitraten wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase-type 5- (PDE5-)remmers, zoals sildenafil, tadalafil en vardenafil (zie rubriek 4.3).

Rectogesic is gecontraïndiceerd bij gelijktijdige behandeling met stikstofmonoxide (NO-) donoren zoals isosorbidedinitraat en amyl- of butylnitriet (zie rubriek 4.3).

Acetylcysteïne kan de vaatverwijdende effecten van glyceryltrinitraat versterken.

Gelijktijdige behandeling met intraveneus glyceryltrinitraat in combinatie met intraveneus heparine leidt tot afname van de werkzaamheid van heparine. Het is noodzakelijk de bloedstollingsparameters goed te controleren en de heparinedosering moet dienovereenkomstig worden aangepast. Na beëindiging van het gebruik van Rectogesic kan de PTT plotseling toenemen. In dat geval kan een verlaging van de heparinedosering nodig zijn.

Gelijktijdig gebruik van intraveneus glyceryltrinitraat en alteplase kan een afname van de trombolytische activiteit van alteplase veroorzaken.

Gelijktijdige toediening van Rectogesic met dihydroergotamine kan de biologische beschikbaarheid van dihydroergotamine vergroten en tot vernauwing van de kransslagader leiden. De kans dat de inname van acetylsalicylzuur en NSAID's de therapeutische respons op Rectogesic verandert, kan niet worden uitgesloten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid: Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Rectogesic op de vruchtbaarheid bij de mens. Onderzoek bij ratten duidde niet op een bijzonder risico onder de aanbevolen voorwaarden voor gebruik (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap: er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van glyceryltrinitraat bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek is niet eenduidig wat betreft effecten op zwangerschap, ontwikkeling van embryo/foetus, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Rectogesic mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding: het is niet bekend of glyceryltrinitraat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als gevolg van de mogelijk schadelijke effecten op het kind (zie rubriek 5.3) wordt het gebruik van Rectogesic afgeraden tijdens het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Rectogesic op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Rectogesic kan bij sommige patiënten duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, wazig zicht, hoofdpijn of vermoeidheid veroorzaken, vooral bij het eerste gebruik. Patiënten moeten worden gewaarschuwd over het besturen van voertuigen of het bedienen van machines tijdens het gebruik van Rectogesic.

4.8 Bijwerkingen

Bij patiënten die worden behandeld met Rectogesic 4 mg/g zalf voor rectaal gebruik was de meest voorkomende, behandelingsgerelateerde bijwerking dosisgerelateerde hoofdpijn. Deze bijwerking trad op met een incidentie van 57%.

Bij klinisch onderzoek waargenomen bijwerkingen worden per systeem/orgaanklasse weergegeven in de onderstaande tabel. Binnen de systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie aan de hand van de volgende categorieën: zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1.000, <1/100).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoening	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Diarree, onbehaaglijk gevoel bij de anus, braken, rectale bloedingen, rectale stoornis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Pruritus, branderig gevoel en jeuk bij de anus
Hart- en bloedvataandoeningen	Soms	Tachycardie

Bijwerkingen bij gebruik van glyceryltrinitraat zijn doorgaans gerelateerd aan de dosering en bijna al deze reacties zijn het gevolg van vaatverwijdende activiteit. Hoofdpijn, die ernstig kan zijn, is de meest gemelde bijwerking.

In de fase III klinische onderzoeken met Rectogesic 4 mg/g zalf voor rectaal gebruik was de incidentie van lichte, matig ernstige en ernstige hoofdpijn 18%, 25% en 20%. Patiënten met een voorgeschiedenis van migraine of chronische hoofdpijn liepen een groter risico op het ontwikkelen van hoofdpijn tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

De hoofdpijn kan bij iedere dagdosis terugkeren, vooral bij hogere doseringen. Hoofdpijn kan worden behandeld met lichte analgetica, zoals paracetamol en is omkeerbaar bij beëindiging van de behandeling.

In klinisch onderzoek zijn zeldzame gevallen van aanvallen van orthostatische hypotensie gemeld in combinatie met symptomen van vertigo en duizeligheid. Bij de incidentie van deze aanvallen kon geen dosisgerelateerde tendens worden waargenomen.

Bij de meeste patiënten was de aanval van orthostatische hypotensie van lichte intensiteit en tijdens de fase III klinische onderzoeken werden geen ernstige aanvallen van orthostatische hypotensie gemeld.

In enkele gevallen resulteerden duizeligheid en vertigo in de stopzetting van glyceryltrinitraat.

Post-marketingervaring

Omdat deze reacties afkomstig zijn van spontane meldingen, is de frequentie ervan onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zenuwstelselaandoeningen: Een licht gevoel in het hoofd, syncope

Bloedvataandoeningen: Hypotensie, orthostatische hypotensie

Immuunsysteemaandoeningen: Overgevoeligheid, anafylactoïde reactie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Irritatie op de toedieningsplaats, huiduitslag op de toedieningsplaats, pijn op de toedieningsplaats

Een licht gevoel in het hoofd en hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie) kunnen bij sommige patiënten ernstig genoeg zijn om stopzetting van de behandeling te rechtvaardigen.

Effecten binnen dezelfde geneesmiddelgroep

In zeer zeldzame gevallen veroorzaakten normale doseringen organische nitraten methemoglobinemie bij normaal lijkende patiënten. Overmatig blozen, instabiele angina pectoris en onttrekkingshypertensie kunnen ook optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Onbedoelde overdosering van Rectogesic kan resulteren in hypotensie en reflex tachycardie. Er is geen specifieke antagonist bekend van de vaatverwijdende gevolgen van glyceryltrinitraat en er is geen interventie onderworpen aan een gecontroleerd onderzoek als behandeling voor een overdosering glyceryltrinitraat. Omdat de hypotensie die met een overdosering glyceryltrinitraat geassocieerd wordt het gevolg is van venodilatatie en arteriële hypovolemie moet behandeling in dit geval voorzichtig worden gericht op het verhogen van het centrale vochtvolume. De benen passief omhoog leggen kan voldoende zijn, maar een intraveneus infuus met een normale zoutoplossing of een dergelijke vloeistof kan ook nodig zijn. In uitzonderlijke gevallen van ernstige hypotensie of shock kunnen reanimatiemaatregelen noodzakelijk zijn.

Een overmatige dosering kan ook methemoglobinemie veroorzaken. Dit moet worden behandeld met een infusie van methyleenblauw.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Spierverslappers, ATC-code: C05AE01

De belangrijkste farmacologische werking van glyceryltrinitraat bestaat uit de relaxatie van de gladde vaatspieren die tot stand wordt gebracht door het vrijkomen van stikstofdioxide. Wanneer glyceryltrinitraatzalf langs intra-anaale weg wordt aangebracht, ontspant de interne anale sluitspier.

Hypertoniciteit van de interne maar niet de externe anale sluitspier is een predisponerende factor bij de vorming van anale fissuren. De bloedvaten naar het anoderm lopen door de interne anale sluitspier (IAS). Daarom kan de hypertoniciteit van de IAS de bloeddorstrooming verlagen en ischemie veroorzaken in dit gebied.

Distensie van het rectum resulteert in de anorectale remmende reflex en ontspanning van de interne anale sluitspier. De zenuwen die deze reflex tot stand brengen, liggen in de wand van de darmen. Het vrijkomen van de neurotransmitter NO uit zenuwen van dit type speelt een belangrijke rol bij de fysiologie van de interne anale sluitspier. NO brengt de anorectale remmende reflex tot stand bij mensen en ontspant de IAS.

Het verband tussen hypertoniciteit en spasme van de IAS en de aanwezigheid van een anale fissuur is vastgesteld. Patiënten met chronische anale fissuur hebben een aanzienlijk hogere gemiddelde maximale anale druk in rust dan de controlepersonen en de anodermale bloeddorstrooming bij patiënten met chronische anale fissuren was aanzienlijk lager dan bij de controlepersonen. Bij patiënten van wie de fissuren genazen na een sfincterotomie, zag men een afname van anale druk en verbetering in de anodermale bloeddorstrooming, wat meer bewijs leverde voor de ischemische aard van anale fissuren. Het lokaal aanbrengen van een NO-donor (glyceryltrinitraat) ontspant de anale sluitspier, wat resulteert in een afname van de anale druk en een verbetering van de anodermale bloeddorstrooming.

Effect op pijn

Bij drie fase III klinische onderzoeken is aangetoond dat Rectogesic 4 mg/g zalf voor rectaal gebruik de gemiddelde intensiteit van dagelijkse pijn die gepaard gaat met chronische anale fissuren vermindert in vergelijking met placebo, gemeten aan de hand van een visuele analoge schaal van 100 mm. Bij het eerste onderzoek nam de gemiddelde intensiteit van dagelijkse pijn met Rectogesic 4 mg/g zalf voor rectaal gebruik af met 13,3 mm in 21 dagen (beginwaarde 39,2 mm) in vergelijking met 4,3 mm (beginwaarde 25,7 mm) bij placebo ($p < 0,0063$) en respectievelijk met 18,8 mm in 56 dagen vergeleken met 6,9 mm ($p < 0,0001$). Dit komt overeen met een behandelingseffect (verschil tussen de percentuele verandering bij Rectogesic en placebo) van 17,2% in 21 dagen en 21,1% in 56 dagen. Bij het tweede onderzoek nam de gemiddelde intensiteit van dagelijkse pijn met Rectogesic 4 mg/g zalf voor rectaal gebruik af met 11,1 mm in 21 dagen (beginwaarde 33,4 mm) in vergelijking met 7,7 mm (beginwaarde 34,0 mm) bij placebo ($p < 0,0388$) en respectievelijk met 17,2 mm in 56 dagen vergeleken met 13,8 mm ($p < 0,0039$). Dit komt overeen met een behandelingseffect van 10,6% in 21 dagen en 10,9% in 56 dagen. Bij het derde onderzoek nam de gemiddelde intensiteit van dagelijkse pijn met Rectogesic 4 mg/g zalf voor rectaal gebruik af met 28,1 mm in 21 dagen (beginwaarde 55,0 mm) in vergelijking met 24,9 mm (beginwaarde 54,1 mm) bij placebo ($p < 0,0489$) en respectievelijk met 35,2 mm in 56 dagen vergeleken met 33,8 mm ($p < 0,0447$). Dit komt overeen met een behandelingseffect (verschil tussen de percentuele verandering bij Rectogesic en placebo) van 5,1% in 21 dagen en 1,5% in 56 dagen.

Effect op genezing

Bij de drie onderzoeken verschilde de genezing van anale fissuren bij patiënten die werden behandeld met Rectogesic 4 mg/g zalf voor rectaal gebruik statistisch gezien niet van placebo. Rectogesic is niet geïndiceerd voor het genezen van chronische anale fissuren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het distributievolume van glyceryltrinitraat is ongeveer 3 l/kg en wordt met een extreme snelheid uit dit volume geklaard, met als gevolg een serumhalfwaardetijd van ongeveer 3 minuten. De waargenomen klaringssnelheden (rond 1 l/kg/min) overtreffen de hepatische bloeddorstrooming aanzienlijk. De bekende locaties van extrahepatisch metabolisme omvatten rode bloedcellen en vaatwanden. De initiële producten bij het metabolisme van glyceryltrinitraat zijn anorganisch nitraat en 1,2- en 1,3-dinitroglycerol. Dinitraten zijn minder effectieve vaatverwijders dan glyceryltrinitraat, maar ze overleven langer in het serum. Hun bijdrage aan de ontspanning van de interne anale sluitspier is niet bekend. De dinitraten worden verder gemetaboliseerd tot non-vasoactieve mononitraten en uiteindelijk tot glycerol en koolstofdioxide. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van glyceryltrinitraat bij zes gezonde proefpersonen aangebracht in het anale kanaal als 0,2% zalf was ongeveer 50% van de 0,75 mg dosering.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaaldelijke dosering

Er is geen onderzoek naar systemische toxiciteit uitgevoerd met Rectogesic. Gepubliceerde gegevens suggereren dat hoge orale doseringen glyceryltrinitraat toxische effecten kunnen hebben (methemoglobinemie, testiculaire atrofie en aspermatogenese) bij langdurige behandeling. Deze bevindingen wijzen echter niet op speciale risico's voor de mens bij therapeutisch gebruik.

Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Gegevens uit preklinisch onderzoek met GTN wijzen uitsluitend genotoxische effecten uit bij het herstel van een onvolledige *S. tyfimurium*streng TA1535. Levenslange toediening van GTN via het voedsel bij knaagdieren leidde tot het besluit dat nitroglycerine geen carcinogene effecten heeft die relevant zijn voor het therapeutisch dosisbereik bij de mens.

Reproductietoxiciteit

Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen bij intraveneuze, intraperitoneale en dermale toediening van glyceryltrinitraat toonde geen negatieve effecten aan op de vruchtbaarheid of ontwikkeling van het embryo bij doseringen die geen toxiciteit veroorzaakten bij de ouders. Er is geen teratogeniciteit waargenomen. Bij ratten werden foetotoxische effecten (afgenomen geboortegewicht) waargenomen bij doseringen hoger dan 1 mg/kg/dag (i.p.) en 28 mg/kg/dag (dermaal) na in-utero blootstelling tijdens de foetale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
Lanoline
Sorbitansesquioleaat
Harde paraffine
Witte, zachte paraffine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden
Na openen: 8 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de vriezer bewaren.
De tube zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 g
Aluminiumtubes met stompe, witte polyethyleen schroefdop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
1932 Sint-Stevens-Woluwe
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE288504

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

27/11/06

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2024