RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rectogesic 4 mg/g, pommade rectale.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Trinitrate de glycéryle : 4 mg/g.

Un gramme de pommade rectale contient 4 mg de trinitrate de glycéryle (TNG). La dose libérée à partir de 375 mg de cette préparation est de 1,5 mg de TNG environ.

Excipients: 36 mg de propylèneglycol et 140 mg de lanoline par gramme de pommade rectale.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade rectale.
Pommade blanc-cassé, opaque et lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La pommade rectale Rectogesic, 4 mg/g, est indiquée chez les adultes pour soulager les douleurs associées à la fissure anale chronique.

Au cours du développement clinique du médicament, un effet modéré de l'amélioration a été démontré sur la moyenne quotidienne de l'intensité des douleurs (voir Rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration: rectale

Adultes
Pour l'application de la pommade, on peut recouvrir le doigt d'une protection comme le cling-film ou un doigtier. (Les doigtiers peuvent être obtenus séparément chez le pharmacien ou le fournisseur d'accessoires chirurgicaux et le cling-film dans un magasin de produits domestiques). Le doigt est placé le long de la mesure d'application de 2,5 cm qui figure sur la boîte dans laquelle le Rectogesic est vendu ; une quantité de pommade de la longueur de la ligne est extraite sur le bout du doigt en pressant délicatement sur le tube. La quantité de pommade extraite est de 375 mg environ (1,5 mg TNG). Le doigt couvert est alors délicatement inséré dans le canal anal, jusqu'à la première articulation interpharangienne du doigt, et la circonférence du canal anal est ainsi recouverte de pommade.

Avec une dose 4 mg/g de pommade, on obtient 1,5 mg de trinitrate de glycéryle. La dose doit être appliquée dans le canal anal toutes les douze heures. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à ce que les douleurs disparaissent, à concurrence d'un maximum de 8 semaines.

Rectogesic doit être utilisé suite à l'échec d'un traitement traditionnel pour des symptômes aigus de fissure anale.
Personnes âgées (plus de 65 ans)
Aucune information spécifique concernant l'utilisation de Rectogesic chez les personnes âgées n'est disponible.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale
Aucune information spécifique concernant l'utilisation de Rectogesic chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale n'est disponible

Enfants et adolescents
La pommade rectale Rectogesic ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison du manque de données relatives à la sécurité et à l'efficacité du produit.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, le trinitrate de glycéryle (TNG) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou d'autres nitrates organiques.

Traitement concomitant avec des inhibiteurs de la phosphodiéstérase de type 5 (PDE5),comme le citrate de sildénafil, le tadalafil, le vardénafil et d'autres nitrates organiques donneurs d'oxyde nitrique (NO), tels les autres produits à base de TNG à action prolongée, le dinitrate d'isosorbide et l'amyl- ou le butyl-nitrite.

Hypotension orthostatique, hypotension ou hypovolémie non corrigée, étant donné que l'utilisation du trinitrate de glycéryle pourrait, dans ces cas, produire une hypotension grave ou un choc.

Augmentation de la pression intracrânienne (à savoir, traumatisme crânien ou hémorragie cérébrale) ou insuffisance circulatoire cérébrale.

Migraine ou maux de tête récurrents.

Sténose aortique ou mitrale.

Cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Péricardite constrictive ou tamponnade péricardique.

Anémie avancée.

Glaucome à angle fermé.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le rapport risque/bénéfice du Rectogesic doit être établi individuellement pour chaque personne. Chez certains patients, suite à un traitement par Rectogesic, de graves maux de tête peuvent survenir. Dans certains cas, une réévaluation de la dose correcte est à envisager. Chez les patients chez lesquels le rapport risque/bénéfice est estimé négatif, il convient d'arrêter le traitement par Rectogesic, sous surveillance médicale, et d'autres interventions thérapeutiques ou chirurgicales devraient être mises en œuvre.

Le Rectogesic sera utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

Une hypotension excessive, particulièrement pendant de longues périodes, doit être évitée en raison de ses éventuels effets délétères sur le cerveau, le cœur, le foie et les reins dus à une mauvaise perfusion et vu le risque d'ischémie, de thrombose et de l'altération du fonctionnement des organes.

On conseillera aux patients de bouger lentement quand ils changent de la position allongée à la position assise ou verticale afin de minimiser l'hypotension orthostatique. Ces conseils sont particulièrement importants pour les patients hypovolémiques et sous traitement diurétique. La bradycardie paradoxale et une augmentation de l'angine de poitrine accompagnent parfois l'hypotension provoquée par le trinitrate de glycéryle. Les personnes âgées pourraient être plus sensibles au développement d'hypotension orthostatique, particulièrement en se levant rapidement. Il n'existe pas de données quant à l'utilisation du Rectogesic par les personnes âgées.

L'alcool peut accentuer les effets d'hypotension du trinitrate de glycéryle.

Si le médecin décide d'utiliser la pommade de trinitrate de glycéryle pour les patients présentant des troubles cardiaques tels qu'un infarctus aigu du myocarde ou une insuffisance cardiaque congestive, une étroite surveillance clinique et hémodynamique sera maintenue afin d'éviter les risques éventuels d'hypotension et de tachycardie.

Si des saignements associés à des hémorroïdes augmentent, le traitement sera arrêté.

Cette préparation contient du propylèneglycol et de la lanoline qui peuvent provoquer une irritation cutanée et des réactions cutanées locales (par exemple, dermatite de contact).

Si les douleurs anales persistent, un diagnostic différentiel peut être nécessaire afin d'exclure les autres causes de douleur.

Le trinitrate de glycéryle peut intervenir avec la mesure des catécholamines et de l'acide vanillymandélique dans les urines du fait qu'elle augmente l'excrétion de ces substances.

Tout traitement concomitant avec un nombre d'autres produits médicaux doit être utilisé avec prudence. Veuillez vous reporter à la rubrique 4.5 pour des informations spécifiques.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les traitements concomitants à l'aide d'autres vasodilatateurs, d'antagonistes calciques, d'inhibiteurs de l'ACE (enzyme de conversion de l'angiotensine), de bêtabloquants, de diurétiques, d'antihypertenseurs, d'antidépresseurs tricycliques et de tranquillisants majeurs, ainsi que la consommation d'alcool, peuvent augmenter les effets réducteurs de la tension artérielle du Rectogesic. Tout traitement concomitant avec ces produits doit donc être étudié avec soin avant d'amorcer un traitement par Rectogesic.

L'effet hypotenseurdes nitrates organiques est accentué par une administration simultanée d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), à savoir le sildénafil, le tadalafil, le vardénafil. (voir Rubrique 4.3).

Le Rectogesic est contre-indiqué en tant que traitement concomitant avec les donneurs d'oxyde nitrique (NO) tels le dinitrate d'isosorbide et l'amyl- ou le butyl-nitrite (voir Rubrique 4.3).

La cystéine d'acétyle peut augmenter les effets vasodilatateurs du trinitrate de glycéryle.

Un traitement associant trinitrate de glycéryle par voie intraveineuse, et héparine IV entraîne une diminution de l'efficacité de l'héparine. Une surveillance étroite des paramètres de coagulation sanguine est nécessaire et la dose d'héparine doit être adaptée en conséquence. Après l'arrêt du Rectogesic une augmentation soudaine du TPT peut survenir. Dans ce cas, la diminution de la dose d'héparine peut être nécessaire.

L'administration concomitante de trinitrate de glycéryle IV et d'altéplase peut entraîner la diminution de l'activité thrombolytique de l'altéplase.

La co-administration de Rectogesic et de dihydroergotamine peut augmenter la biodisponibilité de la dihydroergotamine et entraîner une vasoconstriction coronaire. On ne peut exclure la possibilité d'une modification de la réponse thérapeutique à Rectogesic en cas d'ingestion d'acide acétylsalicylique et de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité: Il n'existe pas de données concernant l'effet de Rectogesic sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez le rat n'indiquent pas de risque particulier dans les conditions d'utilisation recommandées (voir Rubrique 5.3).

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du trinitrate de glycéryle chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition et le développement postnatal (voir Rubrique 5.3). Le Rectogesic ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement : On ne sait pas si le trinitrate de glycéryle est excrété dans le lait maternel. Compte tenu des effets délétères possibles sur le nourrisson allaité (voir Rubrique 5.3), l'utilisation de Rectogesic est déconseillée pendant la période d'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets du Rectogesic sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Le Rectogesic peut causer des étourdissements, une sensation de vertige, des troubles de la vision, des céphalées (maux de tête) ou de la fatigue chez certaines personnes, particulièrement lors du premier emploi. Les patients seront mis en garde contre les risques au niveau de la conduite ou de l'utilisation de machines quand ils utilisent le Rectogesic.

4.8 Effets indésirables

Chez les patients qui utilisent la pommade rectale Rectogesic 4 mg/g, la réaction indésirable la plus fréquente liée au traitement consistait en maux de tête associés au produit, observés dans 57 % des cas.

Les réactions indésirables déduites des études cliniques sont présentées par classe de système organique dans le tableau ci-dessous. Dans la classe de système organique, les effets indésirables sont cités par fréquence en se servant des groupements suivants : très fréquent (> 1/10), fréquent (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1000, <1/100).

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Affections du système nerveux	Très fréquent	Maux de tête
	Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
	Peu fréquent	Diarrhée, gêne anale, vomissements, saignements rectaux, problèmes rectaux
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Peu fréquent	Prurit, brûlures et démangeaisons anales
Affections cardiaques et vasculaires	Peu fréquent	Tachycardie

Les réactions indésirables au de trinitrate de glycéryle sont généralement liées à la dose et presque toutes ces réactions sont le résultat d'une activité vasodilatatrice. Le mal de tête, qui est parfois violent, est l'effet indésirable le plus souvent rapporté. Dans des essais cliniques de Phase III sur la pommade rectale Rectogesic 4 mg/g, la survenue de maux de tête légers, modérés et violents était de 18 %, 25 % et 20 %.

Les patients avec des antécédents de migraine ou de maux de tête récurrents présentaient le plus haut risque de développer des maux de tête pendant le traitement (voir Rubrique 4.3).
Le mal de tête peut se reproduire avec chaque dose quotidienne, particulièrement avec les concentrations les plus élevées. Les maux de tête peuvent être traités par de légers analgésiques, à savoir le paracétamol et, ils disparaissent à l'arrêt du traitement.

Lors des études cliniques, on a rapporté de rares cas d'événements de type hypotension orthostatique associés à des symptômes de vertiges et des

sensations vertigineuses. Quant à l'incidence de ces événements, aucune tendance tangible n'a pu été établie en faveur d'un lien avec la dose administrée.

L'événement de type hypotension orthostatique était d'intensité légère chez la majorité de ces patients et aucun événement de type hypotension orthostatique sévère n'a été rapporté au cours des études cliniques de Phase III.

Dans quelques cas, les sensations vertigineuses et les vertiges ont contribué à l'arrêt du trinitrate de glycéryle.

Expérience post-commercialisation
Etant donné que ces réactions ont été spontanément rapportées, leur fréquence est indéterminée (elle ne peut être établie sur la base de données disponibles).
Affections du système nerveux : Etourdissements, syncope
Affections vasculaires : Hypotension, hypotension orthostatique
Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, réaction anaphylactoïde
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Irritation au site d'application, éruption cutanée au site d'administration, douleurs au site d'application

Les étourdissements et l'hypotension (y compris l'hypotension orthostatique) peuvent être, chez certains patients, suffisamment sévères pour justifier l'arrêt du traitement.

Effets de classe
Dans de très rares cas, des doses ordinaires de nitrates organiques ont causé une méthémoglobinémie chez des patients qui semblaient normaux. Des bouffées vasomotrices, un angor instable et une hypertension de rebond peuvent également survenir.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage accidentel de Rectogesic peut entraîner une hypotension et une tachycardie réflexe. Aucun antagoniste spécifique des effets vasodilatateurs du trinitrate de glycéryle n'est connu et aucune intervention n'a fait l'objet d'une étude contrôlée en tant que thérapie d'un surdosage de trinitrate de glycéryle Étant donné que l'hypotension associée au surdosage de trinitrate de glycéryle est le résultat de la vénodilatation et de l'hypovolémie artérielle, dans ce genre de situation une thérapie prudente sera orientée vers l'augmentation du volume liquidien central.

Une élévation passive des jambes du patient peut suffire mais une perfusion intraveineuse d'une solution salée normale ou d'un liquide analogue peut également être nécessaire. Dans des cas exceptionnels d'hypotension grave ou de choc, il se peut que des mesures de réanimation soient nécessaires.

Une dose excessive peut également entraîner une méthémoglobinémie. Celle-ci sera traitée par perfusion de bleu de méthylène.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxants
Code ATC : C05AE01

La principale action pharmacologique du trinitrate de glycéryle est un relâchement des muscles vasculaires lisses déclenché par la libération de l'oxyde nitrique. Quand la pommade de trinitrate de glycéryle est appliquée par voie intra-anale, il s'ensuit une relaxation du sphincter anal interne.

L'hypertonie du sphincter anal interne mais pas du sphincter anal externe est un facteur favorisant la formation des fissures anales. Le sang circule vers l'anorderme à travers le sphincter anal interne (SAI). Une hypertonie du SAI peut, de ce fait, entraîner la diminution du débit sanguin et causer une ischémie dans cette région.

La turgescence du rectum entraîne un réflexe inhibiteur ano-rectal et la relaxation du sphincter anal interne. Les nerfs médiateurs responsables de ce réflexe se trouvent dans la paroi de l'intestin. La libération du neurotransmetteur NO à partir des nerfs de ce type joue un rôle significatif au niveau de la physiologie du sphincter anal interne. Tout particulièrement, NO est le médiateur du réflexe inhibiteur ano-rectal chez l'homme, ce qui entraîne la relaxation du SAI.

Le lien entre l'hypertonie du SAI et les spasmes et la présence de la fissure anale a été établi. Les patients souffrant d'une fissure anale chronique accusent une pression anale moyenne maximale, au repos, de loin supérieure à celle des témoins et le flux sanguin au niveau de l'anoderme, chez les patients souffrant d'une fissure anale chronique, était nettement inférieur par rapport à celui des témoins. Chez les patients dont les fissures se sont cicatrisées suite à une sphinctérotomie, on a observé une diminution de la pression anale et une amélioration du flux sanguin au niveau de l'anoderme, ce qui fournit une preuve complémentaire de la nature ischémique de la fissure anale. L'application locale d'un donneur NO (trinitrate de glycéryle) fournit la relaxation du sphincter anal, ce qui entraîne une diminution de la pression anale et une amélioration du flux sanguin au niveau de l'anoderme.

Effet sur la douleur
Dans trois essais cliniques de Phase III, la pommade rectale Rectogesic 4 mg/g a démontré qu'elle réduisait l'intensité quotidienne moyenne de la douleur associée à la fissure anale chronique par rapport au placebo, mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 100 mm. Dans la première étude, la pommade rectale Rectogesic 4 mg/g a réduit l'intensité quotidienne moyenne de la douleur, en 21 jours, de 13,3 mm (valeur de base, 39,2 mm) par rapport à 4,3 mm (valeur de base, 25,7 mm) pour le placebo ($p<0,0063$) et, en 56 jours, de 18,8 mm par rapport à 6,9 mm ($p<0,0001$), respectivement. Ceci correspond à un effet thérapeutique (différence entre le pourcentage de changement pour Rectogesic et placebo) de 17,2 % en 21 jours et de 21,1 % en 56 jours. Dans la deuxième étude, la pommade rectale Rectogesic

4 mg/g a réduit l'intensité quotidienne moyenne de la douleur, en 21 jours, de 11,1 mm (valeur de base, 33,4 mm) par rapport à 7,7mm (valeur de base, 34,0 mm) pour le placebo ($p<0,0388$) et en 56 jours, de 17,2 mm par rapport à 13,8 mm ($p<0,0039$), respectivement. Ceci correspond à un effet thérapeutique de 10,6 % en 21 jours et de 10,9 % en 56 jours. Dans la troisième étude, la pommade rectale Rectogesic 4 mg/g a réduit l'intensité quotidienne moyenne de la douleur, en 21 jours, de 28,1 mm (valeur de base, 55,0 mm) par rapport à 24,9 mm (valeur de base, 54,1 mm) pour le placebo ($p<0,0489$) et en 56 jours, de 35,2 mm par rapport à 33,8 mm ($p<0,0447$), respectivement. Ceci correspond à un effet thérapeutique de 5,1 % en 21 jours et de 1,5 % en 56 jours.

Effet sur la cicatrisation
Dans les trois études, la cicatrisation des fissures anales chez les patients traités par pommade rectale Rectogesic 4 mg/g n'était pas statistiquement différente de celle du placebo. Le Rectogesic n'est pas indiqué pour la cicatrisation de la fissure anale chronique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le volume de distribution du trinitrate de glycéryle est de quelque 3 l/kg et le produit est éliminé de ce volume très rapidement, ce qui résulte en une demi-vie sérique de 3 minutes environ. Les taux de clairance observés (proches de 1 l/kg/min) dépassent de loin le flux sanguin hépatique. Les sites connus du métabolisme extra-hépatique incluent les globules rouges et les parois vasculaires. Les produits initiaux du métabolisme du trinitrate de glycéryle sont les nitrates inorganiques et les dinitroglycérols 1,2 et 1,3. Les dinitrates sont des vasodilatateurs moins efficaces que le trinitrate de glycéryle mais ils restent plus longtemps dans le sérum. Leur contribution à la relaxation du sphincter interne est inconnue. Les dinitrates sont encore métabolisés en mononitrates non vasoactifs et, finalement, en glycérol et en gaz carbonique. Chez six sujets sains, la biodisponibilité moyenne du trinitrate de glycéryle appliqué au canal anal sous forme de pommade à 0,2 % était environ de 50 % de la dose de 0,75 mg.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité à doses répétées
Aucune étude de toxicité systémique n'a été conduite sur le Rectogesic. Les données publiées semblent indiquer que de fortes concentrations de trinitrate de glycéryle par voie orale peuvent avoir des effets toxiques (méthémoglobinémie, atrophie testiculaire et aspermatogenèse) en cas de traitement de longue durée. Toutefois, ces données ne représentent aucun risque particulier pour l'être humain sous des conditions d'utilisation thérapeutique.

Mutagénicité et carcinogénicité
Des données issues d'études précliniques avec le TNG indiquent des effets génotoxiques uniquement dans la souche S. typhimurium TA1535 à réparation déficiente. L'administration à vie de TNG dans les aliments chez les rongeurs a permis de conclure que le trinitrate de glycéryle n'a pas d'effets cancérogènes pertinents dans l'intervalle de doses thérapeutiques chez l'homme.

Toxicité sur la reproduction
Des études de toxicité sur la reproduction, chez le rat et le lapin, par l'administration de trinitrate de glycéryle par voie intraveineuse, intrapéritonéale et dermique, n'ont pas démontré d'effets indésirables sur la fertilité ou le développement embryonnaire à des doses qui n'ont pas provoqué de toxicité maternelle. Aucune tératogénicité n'a été observée. Chez le rat, des effets fœtotoxiques (poids de naissance réduit) ont été observés avec des doses supérieures à 1 mg/kg/j (p.i.) et 28 mg/kg/j (dermique) après une exposition in utero pendant le développement fœtal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylèneglycol
Lanoline
Sesquioléate de sorbitane
Paraffine solide
Paraffine blanche molle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois
Après avoir été ouvert pour la première fois : 8 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.
Conserver le tube soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Tubes de 30 g en aluminium munis d’un capuchon vissé non transperçable en polyéthylène blanc.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique
BE288504

Luxembourg
n°-AMM: 2011031034, n° national: 0460899

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

27/11/06

10. DATE DE LA MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 05/2024