

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rectogesic 4 mg/g pomada rectal.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Trinitrato de glicerilo: 4 mg/g.

Un gramo de pomada rectal contiene 4 mg de trinitrato de glicerilo (NTG). La dosis administrada de 375 mg de esta formulación es de aproximadamente 1,5 mg de NTG.

Excipiente(s) con efecto conocido:

La pomada también contiene 36 mg de propilenglicol y 140 mg de lanolina, por gramo de pomada rectal.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada Rectal.

Formulación de pomada opaca, suave y blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La pomada rectal Rectogesic 4 mg/g está indicada en adultos para el alivio del dolor asociado a la fisura anal crónica.

Durante el desarrollo clínico del fármaco, se ha demostrado un leve efecto sobre la mejora de la intensidad del dolor diario medio (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: Vía Rectal

Adultos:

El dedo se puede recubrir, con película plástica o un dedil, antes de aplicar la pomada. (Los dediles pueden obtenerse por separado en la farmacia local o en un proveedor de suministros quirúrgicos y la película plástica en un comercio local). El dedo se coloca al lado de la línea de 2,5 cm para la dosificación que aparece en el envase exterior en el que se proporciona Rectogesic y se extrae una cantidad de pomada equivalente a la longitud de la línea sobre el extremo del dedo con una presión ligera sobre el tubo. La cantidad de pomada obtenida es aproximadamente 375 mg (1,5 mg de NTG). A continuación el dedo recubierto se inserta suavemente en el canal rectal hasta la articulación interfalángica distal y se aplica de forma circunferencial al canal rectal.

La dosis administrada de la pomada de 4 mg/g es de 1,5 mg de trinitrato de glicerilo. La dosis debe aplicarse por vía intraanal cada doce horas. El tratamiento podrá continuarse hasta que el dolor remita, hasta un máximo de 8 semanas.

Rectogesic debe usarse después de un tratamiento conservador infructuoso de los síntomas agudos de la fisura anal.

Ancianos (mayores de 65 años de edad)

No se dispone de información específica sobre el uso de Rectogesic en pacientes ancianos.

Pacientes con trastorno hepático o renal

No se dispone de información específica sobre el uso de Rectogesic en pacientes con trastorno hepático o renal.

Niños y adolescentes:

Rectogesic no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo “trinitrato de glicerilo” o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otros nitratos orgánicos.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) p. ej., citrato de sildenafil, tadalafilo, vardenafilo y otros nitratos orgánicos o con donantes de óxido nítrico (NO), tales como otros productos de NTG de acción prolongada, dinitrato de isosorbida y nitrito amílico o nitrito butílico.

Hipotensión postural, hipotensión o hipovolemia no corregida, ya que el empleo de trinitrato de glicerilo en estas condiciones podría producir graves cuadros de hipotensión o *shock*.

Aumento de la presión intracraneal (p.e. traumatismo craneoencefálico o hemorragia cerebral) o circulación cerebral insuficiente.

Migraña o dolores de cabeza recurrentes.

Estenosis aórtica o mitral.

Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.

Pericarditis constrictiva o taponamiento pericárdico.

Anemia severa.

Glaucoma de ángulo cerrado.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La relación riesgo/beneficio de Rectogesic debe determinarse en cada paciente. Algunos pacientes pueden experimentar dolores de cabeza graves a consecuencia del tratamiento con Rectogesic. En algunos casos se recomienda volver a evaluar la dosis y determinar la adecuada. En los pacientes en que se considera que la relación riesgo/beneficio es negativa, se deberá interrumpir el tratamiento con Rectogesic bajo control médico y se deberán instaurar otras medidas terapéuticas o quirúrgicas.

Rectogesic debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal grave.

La hipotensión excesiva, especialmente durante periodos prolongados de tiempo, debe evitarse por los posibles efectos deletéreos en el cerebro, corazón, hígado y riñones derivados de la deficiente perfusión y el riesgo asociado de isquemia, trombosis y alteraciones funcionales de estos órganos. Debe aconsejarse a los pacientes que cambien de postura despacio cuando pasan de posiciones tumbadas o sentadas a posiciones verticales para minimizar la hipotensión postural. Este consejo reviste particular importancia para los pacientes con volumen sanguíneo reducido y que se encuentran en tratamiento diurético. La hipotensión inducida por trinitrato de glicerilo puede venir acompañada de bradicardia paradójica y aumento de la angina de pecho. Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles al desarrollo de hipotensión postural, en particular si se levantan repentinamente. No se dispone de información específica sobre el empleo de Rectogesic en pacientes ancianos.

El alcohol puede aumentar los efectos hipotensivos del trinitrato de glicerilo.

Si el médico opta por utilizar pomada de trinitrato de glicerilo en pacientes con trastornos cardíacos, p. ej., infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva, se deberá monitorizar cuidadosamente su estado clínico y hemodinámico para evitar los riesgos potenciales de la hipotensión y la taquicardia.

Si aumentan las hemorragias asociadas a hemorroides, se debe interrumpir el tratamiento.

Esta formulación contiene propilenglicol y lanolina que pueden provocar irritaciones o reacciones cutáneas (p.e., dermatitis por contacto).

De persistir el dolor anal, será necesario obtener un diagnóstico diferencial para excluir otras causas del dolor.

El trinitrato de glicerilo puede interferir con la medición de las catecolaminas y el ácido vanilmandélico en orina ya que aumenta la excreción de estas sustancias.

El tratamiento concomitante con otros medicamentos debe realizarse con sumo cuidado. Consulte la sección 4.5 para obtener información específica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con otros vasodilatadores, bloqueantes del canal de calcio, inhibidores del ECA, beta-bloqueantes, diuréticos, antidepresivos tricíclicos y tranquilizantes mayores, así como el consumo de alcohol, pueden aumentar la capacidad de Rectogesic para reducir la tensión arterial. Por lo tanto, el tratamiento concomitante con estos medicamentos debe considerarse con cuidado antes de iniciar el tratamiento con Rectogesic.

La administración concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), p.ej., sildenafil, tadalafilo o vardenafilo, aumenta el efecto hipotensivo de los nitratos orgánicos (ver sección 4.3).

Rectogesic está contraindicado para el tratamiento concomitante con donantes de óxido nítrico (NO), tales como dinitrato de isosorbida y nitrito amílico o nitrito butílico (ver sección 4.3)

La acetilcisteína puede aumentar los efectos vasodilatadores del trinitrato de glicerilo.

El tratamiento concomitante de trinitrato de glicerilo intravenoso con heparina intravenosa lleva a una disminución de la eficacia de esta sustancia. Es necesario monitorizar los parámetros de coagulación sanguínea y se debe adaptar la dosis de heparina según proceda. Después de la interrupción del tratamiento con Rectogesic se puede producir un aumento abrupto de TPT. En este caso, puede ser necesario reducir la dosis de heparina.

La administración concomitante de trinitrato de glicerilo intravenoso y alteplasa puede disminuir la actividad trombolítica de alteplasa.

La coadministración de Rectogesic con dihidroergotamina puede aumentar la biodisponibilidad de dihidroergotamina y llevar a la vasoconstricción coronaria. No se puede excluir la posibilidad de que la ingesta de ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueda modificar la respuesta terapéutica a Rectogesic.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de trinitrato de glicerilo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no son concluyentes respecto a los efectos del medicamento sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Rectogesic no debe usarse durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe con certeza si el trinitrato de glicerilo se excreta en la leche materna. Debido a los posibles efectos perjudiciales sobre el lactante (ver sección 5.3), no se recomienda el uso de Rectogesic durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Rectogesic en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios en ratas indican que no conlleva ningún riesgo específico en las condiciones de uso recomendadas (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas con Rectogesic. Rectogesic puede provocar mareos, aturdimiento, visión borrosa, dolores de cabeza o cansancio en algunos pacientes, especialmente cuando se usa por primera vez. Debe advertírseles a los pacientes que tengan cuidado al conducir u operar maquinaria mientras utilizan la pomada Rectogesic.

4.8. Reacciones adversas

En pacientes tratados con la Pomada Rectal Rectogesic 4 mg/g, la reacción adversa más frecuente relacionada con el tratamiento fue el dolor de cabeza asociado con la dosis, que tuvo una incidencia del 57%.

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos clasificadas por órganos y sistemas. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se indican por cada una de las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($>1/100 <1/10$), poco frecuentes ($>1/1000 <1/100$).

Órgano / Sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolores de cabeza
	Frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Diarrea, malestar anal, vómitos, hemorragia rectal, trastorno rectal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito, quemazón y picor anal
Trastornos cardíacos y vasculares	Poco frecuentes	Taquicardia

Las reacciones adversas al trinitrato de glicerilo se relacionan generalmente con la dosis, y casi todas estas reacciones son consecuencia de la actividad vasodilatadora. El dolor de cabeza, que puede llegar a ser grave, es la reacción adversa más frecuentemente notificada. En los ensayos clínicos de Fase III con la Pomada Rectal Rectogesic 4 mg/g la incidencia de los dolores de cabeza leves, moderados y graves fue del

18%, 25% y 20%, respectivamente. Los pacientes con antecedentes de migraña o dolores de cabeza recurrentes tuvieron un riesgo mayor de desarrollar dolores de cabeza durante el tratamiento (ver sección 4.3). El dolor de cabeza puede recurrir con cada dosis diaria, en especial con dosis más altas. El dolor de cabeza puede tratarse con un analgésico suave, p.e., paracetamol, y revierte al interrumpirse el tratamiento.

En los ensayos clínicos, se notificaron casos raros de episodios de hipotensión ortostática con síntomas de vértigo y mareo. No se apreció ninguna tendencia relacionada con la dosis en la incidencia de estos episodios.

El episodio de hipotensión ortostática fue de intensidad leve en la mayoría de estos pacientes, y no se notificó ningún episodio de hipotensión ortostática grave durante los ensayos clínicos de fase III.

En unos pocos casos, el mareo y el vértigo contribuyeron a la interrupción de la administración de trinitrato de glicerilo.

Experiencia poscomercialización

Como estas reacciones se reciben a través de notificaciones espontáneas, no se conoce la frecuencia (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso: aturdimiento, síncope

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, reacción anafilactoide

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: irritación de la zona de aplicación, erupción de la zona de aplicación, dolor de la zona de aplicación

La sensación de aturdimiento y la hipotensión (incluida la hipotensión ortostática) pueden ser lo suficientemente intensas en algunos pacientes como para justificar la interrupción del tratamiento.

Efectos de clase

En raras ocasiones, se han observado casos de golpes de calor como reacción adversa de otros medicamentos que contienen trinitrato de glicerilo. También pueden producirse rubefacción, angina inestable e hipertensión por retirada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis accidental de Rectogesic podría dar lugar a hipotensión y taquicardia refleja. No se conoce ningún antagonista específico a los efectos vasodilatadores del trinitrato de glicerilo, y no se ha sometido ninguna intervención a estudio controlado como tratamiento para la sobredosis de trinitrato de glicerilo. Dado que la hipotensión asociada con sobredosis de trinitrato de glicerilo es el resultado de la venodilatación y la hipovolemia arterial, una terapia prudente en esta situación debe orientarse a aumentar el volumen de fluidos centrales. La elevación pasiva de las piernas del paciente puede ser suficiente, pero puede ser también necesaria la perfusión intravenosa de sueros salinos normales u otros líquidos similares. En casos excepcionales de hipotensión severa o *shock*, puede ser necesario instaurar medidas de resucitación.

Asimismo, la dosis excesiva puede producir metahemoglobinemia, que debe tratarse con infusión de azul de metileno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: pendiente

Código ATC: C05AE01

La acción farmacológica principal del trinitrato de glicerilo es relajación del músculo liso vascular mediada por la liberación del óxido nítrico. Cuando la pomada de trinitrato de glicerilo se aplica por vía intraanal, se relaja el esfínter anal interno.

La hipertonicidad del esfínter anal interno pero no del externo es un factor predisponente en la formación de fisuras anales. Los vasos sanguíneos del anodermo atraviesan el esfínter anal interno (EAI). Por lo tanto, la hipertonicidad del EAI puede así disminuir el flujo sanguíneo y provocar isquemia de esta región.

La distensión del recto resulta en el reflejo inhibitorio de ano y la relajación del esfínter anal interno. Los nervios que median en este reflejo se encuentran en la pared del abdomen. La liberación del NO neurotransmisor proveniente de nervios de este tipo tiene un papel significativo en la fisiología del esfínter anal interno. Específicamente, el NO media el reflejo inhibitorio de ano en el hombre, relajando el EAI.

Se ha establecido un vínculo entre la hipertonicidad del EAI y el espasmo y la presencia de una fisura anal. Los pacientes con fisura anal crónica tienen una presión anal máxima media en reposo significativamente más alta que los controles y el flujo sanguíneo anodérmico en pacientes con fisura anal crónica fue significativamente más bajo que en los controles. En pacientes cuyas fisuras se curaron después de una esfinterotomía, se demostró una reducción en la presión anal y mejora del flujo sanguíneo anodérmico, lo que aporta pruebas adicionales de la naturaleza isquémica de las fisuras anales. La aplicación tópica de un donante de NO (trinitrato de glicerilo) relaja el esfínter anal, lo que resulta en una reducción de la presión anal y una mejora del flujo sanguíneo anodérmico.

Efectos sobre el dolor

En tres ensayos clínicos de Fase III se ha demostrado que la Pomada Rectal Rectogesic 4 mg/g reduce la intensidad del dolor diario medio asociado con la fisura anal crónica en comparación con el placebo, según mediciones realizadas con una escala analógica visual de 100 mm. En el primer estudio, la Pomada Rectal Rectogesic 4 mg/g disminuyó la intensidad del dolor diario medio en el curso de 21 días en 13,3 mm (valor inicial de 39,2 mm) en comparación con 4,3 mm (valor inicial de 25,7 mm) para el placebo ($p < 0,0063$) y en el curso de 56 días en 18,8 mm en comparación con 6,9 mm ($p < 0,0001$), respectivamente. Esto corresponde a los efectos terapéuticos (diferencia entre el cambio porcentual de Rectogesic y placebo) de 17,2% en el curso de 21 días y 21,1% en el curso de 56 días. En el segundo estudio, la Pomada Rectal Rectogesic 4 mg/g disminuyó la intensidad del dolor diario medio en el curso de 21 días en 11,1 mm (valor inicial de 33,4 mm) en comparación con 7,7 mm (valor inicial de 34,0 mm) para el placebo ($p < 0,0388$) y en el curso de 56 días en 17,2 mm en comparación con 13,8 mm ($p < 0,0039$), respectivamente. Esto corresponde a los efectos terapéuticos de 10,6% en el curso de 21 días y 10,9% en el curso de 56 días. En el tercer estudio, la Pomada Rectal Rectogesic 4 mg/g disminuyó la intensidad del dolor diario medio en el curso de 21 días en 28,1 mm (valor inicial de 55,0 mm) en comparación con 24,9 mm (valor inicial de 54,1 mm) para el placebo ($p < 0,0489$) y en el curso de 56 días en 35,2 mm en comparación con 33,8 mm ($p < 0,0447$), respectivamente. Esto corresponde a los efectos terapéuticos de 5,1% en el curso de 21 días y 1,5% en el curso de 56 días.

Efectos sobre la curación

En los tres estudios, la curación de las fisuras anales en los pacientes tratados con la Pomada Rectal Rectogesic 4 mg/g no fue estadísticamente diferente de la del placebo. Rectogesic no está indicado para la curación de fisuras anales crónicas.

Mecanismo de acción

Efectos farmacodinámicos

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El volumen de distribución de trinitrato de glicerilo es de unos 3 L/kg y este volumen se aclara a tasas extremadamente rápidas, resultando en una vida media sérica de unos 3 minutos. Las tasas de aclaramiento observadas (cerca de 1 L/kg/min) exceden en mucho el flujo sanguíneo hepático. Los sitios conocidos de metabolismo extrahepático incluyen hematíes y paredes vasculares. Los productos iniciales del metabolismo de trinitrato de glicerilo son nitrato inorgánico y los 1,2 y 1,3-dinitrogliceroles. Los dinitratos tienen un efecto vasodilatador menor que el del trinitrato de glicerilo, pero permanecen por más tiempo en el suero. Su contribución a la relajación del esfínter anal interno aún no es conocida. Los dinitratos son metabolizados después en mononitratos no vasoactivos y finalmente en glicerol y dióxido de carbono. En seis voluntarios sanos, la biodisponibilidad media de trinitrato de glicerilo aplicado al canal anal en forma de pomada al 0,2% fue aproximadamente el 50% de la dosis de 0,75 mg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad de dosis repetidas

No se han realizado estudios de toxicidad sistémica con Rectogesic. Los datos publicados sugieren que las dosis orales elevadas de trinitrato de glicerilo pueden asociarse con efectos tóxicos (metahemoglobinemia, atrofia testicular y azoospermia) en los tratamientos prolongados. No obstante, estos resultados no representan riesgos especiales para los seres humanos en las condiciones de empleo terapéutico.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Los datos obtenidos en estudios preclínicos con NTG indican efectos genotóxicos sólo en la cepa *S. typhimurium* TA1535 de reparación deficiente. La administración alimentaria de NTG a roedores a lo largo de su vida llevó a la conclusión de que la nitroglicerina no tiene efectos carcinogénicos relevantes para el intervalo de dosis terapéuticas en seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

Los estudios de toxicidad para la reproducción, en ratas y conejos con la administración intravenosa, intraperitoneal y dérmica de trinitrato de glicerilo, no demostraron efectos adversos en la fertilidad o el desarrollo del embrión a dosis que no indujeron toxicidad materna. No se observó teratogenicidad. Se observaron efectos fetotóxicos (menor peso al nacer) en ratas a dosis superiores a 1 mg/kg/d (i.p.) y 28 mg/kg/d (dérmica) después de la exposición en el útero durante el desarrollo fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Propilenglicol
Lanolina
Sesquioleato de sorbitán
Parafina dura
Parafina blanda blanca

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

Una vez abierto: 8 semanas

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Mantener el tubo perfectamente cerrado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

30 g

Tubos de aluminio con tapones no perforadores en polietileno blanco

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Grünenthal Pharma, S.A.

Doctor Zamenhof, 36

28027 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.286

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

01/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2015