

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Glyceroltrinitrat: 4 mg/g.

Ein Gramm der Rektalsalbe enthält 4 mg Glyceroltrinitrat (GTN). In der üblichen Dosis von 375 mg Rectogesic sind ca. 1,5 mg GTN enthalten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 36 mg Propylenglycol und 140 mg Lanolin pro Gramm Rektalsalbe.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Rektalsalbe.

Weißgraue, geschmeidige, undurchsichtige Salbenzubereitung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe wird bei Erwachsenen zur Schmerzlinderung bei chronischen Analfissuren angewendet.

Bei der klinischen Entwicklung des Arzneimittels wurde eine moderate Wirkung bei der Verringerung der durchschnittlichen täglichen Schmerzintensivität festgestellt (Siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Anwendungsform: rektale Anwendung

Erwachsene:

Zur Applikation der Salbe kann ein Fingerschutz verwendet werden, z. B. Frischhaltefolie oder ein Fingerling. (Fingerlinge können extra in Apotheken oder im Medizinbedarf-Einzelhandel erworben werden. Frischhaltefolie gibt es im örtlichen Einzelhandel.) Der mit dem Fingerschutz versehenen Finger wird parallel zu einer 2,5 cm langen Hilfslinie auf der äußeren Verpackung, in der Rectogesic geliefert wird, gehalten und es wird vorsichtig etwas Salbe aus der Tube herausgedrückt, bis der Salbenstrang auf dem Finger die Länge der Hilfslinie hat. Die Menge der so herausgedrückten Salbe beträgt ungefähr 375 mg (1,5 mg GTN). Dann wird der Finger mit dem Fingerschutz vorsichtig bis zum ersten Fingerglied in den Analkanal eingeführt.

Die angegebene Dosis der 4 mg/g Salbe enthält 1,5 mg Glyceroltrinitrat. Diese Dosis ist im Abstand von zwölf Stunden intraanal aufzutragen. Die Behandlung kann solange fortgesetzt werden, bis die Schmerzen nachlassen. Die Länge der Behandlung darf jedoch maximal 8 Wochen betragen.

Rectogesic sollte zur Behandlung von akuten Symptomen einer Analfissur eingesetzt werden, wenn eine konservative Behandlung keinen Erfolg gezeigt hat.

Ältere Personen (über 65 Jahre):

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Anwendung von Rectogesic bei älteren Personen vor.

Patienten mit Leber- oder Nierenschädigungen

Es liegen keine spezifischen Informationen über die Anwendung von Rectogesic bei Patienten mit Leber- oder Nierenschädigungen vor.

Kinder und Jugendliche:

Rectogesic sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da zur Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments bei Patienten dieser Altersgruppe keine Erkenntnisse vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Glyceroltrinitrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere organische Nitrate.

Gleichzeitige Behandlung mit Phosphodiesterase-Typ-5-(PDE5-) Hemmern wie Sildenafil-Citrat, Tadalafil, Vardenafil und anderen organischen Nitraten mit Stickstoffmonoxidlieferanten (NO), z. B. andere langwirksame Glyceroltrinitrat-Produkte, Isosorbiddinitrat und Amyl- oder Butylnitrit.

Orthostatischer Hypotonus, Hypotonie oder unbehandelte Hypovolämie, da die Einnahme von Glyceroltrinitrat in diesen Fällen zu schwerer Hypotonie oder Schock führen kann.

Erhöhter Schädelinnendruck (z. B. Schädeltrauma oder Gehirnblutung) oder Durchblutungsstörungen im Gehirn.

Migräne oder häufig auftretenden Kopfschmerzen.

Aorten- oder Mitralklappenstenose.

Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie.

Konstriktive Perikarditis oder Perikardtamponade.

Ausgeprägte Anämie.

Engwinkel-Glaukom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko und Nutzen einer Behandlung mit Rectogesic müssen für jeden Patienten individuell gegeneinander abgewogen werden. Bei manchen Patienten können infolge einer Behandlung mit Rectogesic starke Kopfschmerzen auftreten. In einigen dieser Fälle ist eine Überprüfung auf korrekte Dosierung zu empfehlen. Bei Patienten, bei denen das Verhältnis von Risiko und Nutzen negativ eingeschätzt wird, sollte die Behandlung mit Rectogesic unter Aufsicht des Arztes eingestellt werden und andere therapeutische oder chirurgische Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

Bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenerkrankungen ist Rectogesic mit Vorsicht anzuwenden.

Eine ausgeprägte Hypotonie – insbesondere über einen längeren Zeitraum – muss vermieden werden, da auf Grund der unzureichenden Perfusion Gehirn, Herz, Leber und Nieren geschädigt werden können und das Risiko einer Ischämie, Thrombose und einer Beeinträchtigung der Funktion dieser Organe besteht. Die Patienten sollten dazu ange-

halten werden, sich aus einer liegenden oder sitzenden Position nur langsam zu erheben, damit die Gefahr einer orthostatischen Hypotonie minimiert wird. Dieser Hinweis ist besonders bei Patienten mit geringem Blutvolumen und Patienten, die eine diuretische Behandlung erhalten, wichtig. Eine durch Glyceroltrinitrat induzierte Hypotonie kann mit einer paradoxen Bradykardie und einer verstärkten Angina pectoris einhergehen. Ältere Patienten sind eher gefährdet, eine orthostatische Hypotonie zu entwickeln, besonders wenn sie sich schnell erheben. Es gibt keine spezifischen Informationen hinsichtlich der Anwendung von Rectogesic bei älteren Patienten.

Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Glyceroltrinitrat verstärken.

Wenn sich der Arzt bei Patienten mit Herzkrankheiten, z. B. akutem Myokardinfarkt oder kongestiver Herzinsuffizienz für den Einsatz einer Glyceroltrinitrat-Salbe entscheidet, so hat dies unter sorgfältiger klinischer und hämodynamischer Kontrolle zu erfolgen, um eine potentielle Gefährdung durch Hypotonie und Tachykardie auszuschließen.

Wenn sich durch Hämorrhiden ausgelöste Blutungen verstärken, sollte die Behandlung eingestellt werden.

Diese Rezeptur enthält Propylenglycol und Lanolin, die Hautirritationen und Hautreaktionen hervorrufen können (z. B. Kontaktdermatitis).

Wenn die Schmerzen im Analbereich bestehen bleiben, kann eine Differentialdiagnose notwendig werden, um andere Ursachen für die Schmerzen auszuschließen.

Glyceroltrinitrat kann die Messung des Gehalts von Katecholamin und Vanillinmandelsäure im Urin beeinflussen, da es die Ausscheidung dieser Stoffe fördert.

Die gleichzeitige Behandlung mit einer Reihe anderer Arzneimittel sollte nur unter Vorsicht vorgenommen werden. Genauere Informationen dazu finden Sie unter Abschnitt 4.5.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von anderen gefäßerweiternden Mitteln, Kalziumkanalblockern, ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika, blutdrucksenkenden Mitteln, trizyklischen Antidepressiva und den wichtigsten Beruhigungsmitteln sowie der Genuss von Alkohol können die blutdrucksenkende Wirkung von Rectogesic verstärken. Daher sollte die gleichzeitige Einnahme mit diesen Arzneimitteln sorgfältig abgewogen werden, bevor eine Behandlung mit Rectogesic begonnen wird.

Die hypotensive Wirkung von organischen Nitraten wird durch die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-Typ-5-(PDE5-) Hemmern, wie Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil verstärkt (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Rectogesic mit Stickstoffmonoxidlieferanten (NO) wie Isosorbiddinitrat und Amyl- oder Butylnitrit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Acetylcystein kann die gefäßerweiternde Wirkung von Glyceroltrinitrat verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Glyceroltrinitrat i.v. mit Heparin i.v. führt zu einer Verringerung der Wirksamkeit des Heparins. Eine genaue Überwachung der Blutgerinnungsparameter ist notwendig und die Heparindosis muss entsprechend angepasst werden. Nach Absetzen von Rectogesic kann es zu einem plötzlichen Anstieg der PTT kommen. In diesem Fall kann eine Verringerung der Heparindosis notwendig werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Glyceroltrinitrat i.v. mit Alteplase kann dessen thrombolytische Aktivität verringern.

Die gleichzeitige Anwendung von Rectogesic mit Dihydroergotamin kann die Bioverfügbarkeit von Dihydroergotamin erhöhen und zu einer Vasokonstriktion der Herzgefäße führen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure und nicht steroidalen Entzündungshemmern die therapeutische Wirkung von Rectogesic verändert wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität: Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Rectogesic auf die Fertilität beim Menschen vor. Die an Ratten durchgeführten Studien weisen unter den empfohlenen Anwendungsbedingungen auf keine besonderen Gefahren für den Menschen hin (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Glyceroltrinitrat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen keine abschließende Bewertung der Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung zu (siehe Abschnitt 5.3). Rectogesic sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Glyceroltrinitrat in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung von Rectogesic wird aufgrund möglicher schädlicher Wirkungen für das gestillte Kind während der Stillzeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Rectogesic auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Rectogesic kann bei einigen Patienten, besonders bei Ersteinnahme, zu Schwindelgefühl, Benommenheit, verschwommenem Sehen, Kopfschmerzen oder Müdigkeit führen. Patienten sollten bei der Behandlung mit Rectogesic vor dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe behandelt wurden, waren als häufigste Nebenwirkung der Behandlung dosisabhängige Kopfschmerzen zu beob-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Gelegentlich	Durchfall, anale Beschwerden, Erbrechen, Rektalblutungen, rektale Erkrankungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Pruritus, anales Brennen und Jucken
Herz- und Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie

achten. Diese Kopfschmerzen traten mit einer Häufigkeit von 57 % auf.

Die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien festgestellt wurden, sind nach Systemorganklassen geordnet in der obenstehenden Tabelle aufgeführt. Innerhalb der Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen in den folgenden Gruppen zusammengefasst: sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, < 1/10), gelegentlich (> 1/1000, < 1/100).

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Glyceroltrinitrat auftreten, sind in der Regel dosisabhängig. Fast alle diese Reaktionen sind auf die gefäßerweiternde Wirkung zurückzuführen. Kopfschmerzen, möglicherweise auch starke Kopfschmerzen, sind die am häufigsten genannte Nebenwirkung.

In den klinischen Phase-III-Studien von Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe lag das Vorkommen von leichten, mäßigen und starken Kopfschmerzen jeweils bei 18 %, 25 % und 20 %. Bei Patienten, die bereits früher an Migräne oder häufigen Kopfschmerzen litten, wurde ein höheres Risiko für Kopfschmerzen bei der Behandlung festgestellt (siehe Abschnitt 4.3).

Kopfschmerzen können bei jeder Applikation der Tagesdosis wiederkehren, insbesondere im Falle höherer Dosierungen. Kopfschmerzen können mit leichten Schmerzmitteln, z. B. Paracetamol behandelt werden und hören bei Beendigung der Behandlung wieder auf.

In den klinischen Studien wurde in seltenen Fällen von Ereignissen des Formenkreises der orthostatischen Hypotonie in Verbindung mit Vertigo- und Schwindelsymptomen berichtet. Die Inzidenz dieser Ereignisse stand in keinem erkennbaren tendenziellen Zusammenhang mit der Dosis.

Bei der Mehrzahl dieser Patienten war das Ereignis des Formenkreises der orthostatischen Hypotonie nur leicht ausgeprägt. Schwerwiegende Ereignisse des Formenkreises der orthostatischen Hypotonie wurden in den Phase-III-Studien nicht gemeldet.

In einigen Fällen wurde die Anwendung von Glyceroltrinitrat unter anderem wegen des Auftretens von Schwindelgefühlen und Vertigo abgebrochen.

Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen

Da diese Reaktionen aus Spontanmeldungen stammen, ist die Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Nervensystems: Benommenheit, Synkope

Gefäßerkrankungen: Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Erkrankungen des Immunsystems: Hypersensitivität, anaphylaktoide Reaktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Reizung an der Applikationsstelle, Ausschlag an der Applikationsstelle, Schmerzen an der Applikationsstelle

Benommenheit und Hypotonie (einschließlich orthostatischer Hypotonie) können bei manchen Patienten einen solchen Schweregrad erreichen, dass ein Abbruch der Therapie gerechtfertigt ist.

Wirkstoffklasseneffekte

In extrem seltenen Fällen haben organische Nitrate in normaler Dosierung zu einer Methämoglobinämie bei gesund wirkenden Patienten geführt. Hitzegefühl, instabile Angina pectoris und Hypertonie beim Absetzen können ebenfalls auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung der folgenden Behörde anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Eine zufällige Überdosierung von Rectogesic kann zu Hypotonie und Reflextachykardie führen. Es ist kein spezifisches Gegenmittel für die gefäßerweiternde Wirkung von Glyceroltrinitrat bekannt, und es liegen keine kontrollierten Studien zu einer Interventionstherapie bei Glyceroltrinitrat-Überdosierung vor. Da die durch die Glyceroltrinitrat-Überdosierung hervorgerufene Hypotonie auf Grund einer Venenerweiterung und arteriellen Hypovolämie entsteht, sollte sich eine umsichtige Therapie in dieser Situation auf eine Erhöhung des zentralen Blutvolumens richten. Eventuell reicht ein passives Hochlagern der Beine des Patienten. Es kann jedoch auch eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung oder einer ähnlichen Lösung erforderlich werden. In Ausnahmefällen von schwerer Hypotonie oder Schock können Wiederbelebungsmaßnahmen notwendig werden.

Überdosierung kann auch eine Methämoglobinämie hervorrufen. Diese sollte mit einer Methylenblau-Infusion behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxans
ATC-Code: C05AE01

Die wichtigste pharmakologische Wirkung von Glyceroltrinitrat ist eine über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid ausgelöste Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. Wenn die Glyceroltrinitratsalbe intraanal appliziert wird, entspannt sich der innere Analsphinkter.

Ein erhöhter Muskeltonus des inneren (aber nicht des äußeren) Analsphinkters ist ein prädisponierender Faktor für die Bildung von Analfissuren. Die Blutgefäße, die das Anoderm versorgen, verlaufen durch den inneren Analsphinkter (IAS). Ein erhöhter Muskeltonus im IAS kann somit zu einer Minderdurchblutung führen und in dieser Region eine Ischämie hervorrufen.

Die Aufdehnung des Rektums führt zur Auflösung des anorektalen Inhibitionsreflexes und zur Entspannung des inneren Analsphinkters. Die Nerven, die diesen Reflex weiterleiten, befinden sich in der Darmwand. Die Freisetzung des Neurotransmitters NO durch diese Nerven ist für die Physiologie des inneren Analsphinkters von entscheidender Bedeutung. Beim Menschen vermittelt das NO den anorektalen Inhibitionsreflex, wodurch sich der IAS entspannt.

Der Zusammenhang zwischen erhöhtem Muskeltonus und Spasmus des IAS und dem Auftreten von Analfissuren hat sich erhärtet. Patienten mit chronischer Analfissur wiesen im Durchschnitt einen signifikant höheren analen Ruhedruck auf als Kontrollpersonen, und die Durchblutung des Anoderms war bei den Patienten mit chronischer Analfissur im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant herabgesetzt. Bei Patienten, deren Fissuren nach Sphinkterotomie abheilten, ließen sich eine Verringerung des Analdrucks und eine verbesserte Durchblutung des Anoderms nachweisen. Dies ist ein weiterer Beweis dafür, dass Analfissuren durch Ischämie verursacht werden. Durch die topische Anwendung eines NO-Lieferanten (Glyceroltrinitrat) entspannt sich der Analsphinkter. Dadurch kommt es zu einer Verminderung des Analdrucks und zu einer Verbesserung der Anoderm-Durchblutung.

Schmerzwirkung

In drei klinischen Phase-III-Studien wurde nachgewiesen, dass Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe die durchschnittliche tägliche Schmerzintensität, gemessen anhand einer visuellen Analogskala von 100 mm, bei chronischer Analfissur im Vergleich zu Placebo verbessert. In der ersten Studie wurde mit Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe die durchschnittliche tägliche Schmerzintensität über 21 Tage um 13,3 mm (Basiswert 39,2 mm) gegenüber Placebo mit 4,3 mm (Basiswert 25,7 mm) ($p < 0,0063$) verringert. Die durchschnittliche tägliche Schmerzintensität über

56 Tage wurde mit Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe um durchschnittlich 18,8 mm gegenüber Placebo mit 6,9 mm ($p < 0,0001$) verringert. Dies entspricht einem Therapieeffekt (Differenz zwischen der prozentualen Veränderung bei Rectogesic und Placebo) von 17,2% über 21 Tage und 21,1% über 56 Tage. In der zweiten Studie wurde mit Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe die durchschnittliche tägliche Schmerzintensität über 21 Tage um 11,1 mm (Basiswert 33,4 mm) gegenüber Placebo mit 7,7 mm (Basislinie 34,0 mm) ($p < 0,0388$) verringert. Die durchschnittliche tägliche Schmerzintensität über 56 Tage wurde mit Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe um durchschnittlich 17,7 mm gegenüber Placebo mit 13,8 mm ($p < 0,0039$) verringert. Dies entspricht einem Therapieeffekt von 10,6% über 21 Tage und 10,9% über 56 Tage. In der dritten Studie wurde mit Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe die durchschnittliche tägliche Schmerzintensität über 21 Tage um 28,1 mm (Basiswert 55,0 mm) gegenüber Placebo mit 24,9 mm (Basislinie 54,1 mm) ($p < 0,0489$) verringert. Die durchschnittliche tägliche Schmerzintensität über 56 Tage wurde mit Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe um durchschnittlich 35,2 mm gegenüber Placebo mit 33,8 mm ($p < 0,0447$) verringert. Dies entspricht einem Therapieeffekt von 5,1% über 21 Tage und 1,5% über 56 Tage.

Heilungswirkung

In allen drei Studien unterschied sich die Heilung von Analfissuren bei Patienten, die mit Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe behandelt wurden, statistisch nicht von der Heilung bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Rectogesic ist nicht für die Heilung von chronischen Analfissuren indiziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Verteilungsvolumen von Glyceroltrinitrat liegt bei 3 l/kg. Die Clearance aus diesem Volumen ist extrem schnell, resultierend in einer Serum-Halbwertszeit von ca. 3 Minuten. Die beobachteten Clearance-Raten (nahe 1 l/kg/min) sind wesentlich höher als der Blutfluss in der Leber. Ein extrahepatischer Metabolismus ist z. B. für Erythrozyten und Gefäßwände nachgewiesen. Die initialen Metaboliten von Glyceroltrinitrat sind anorganisches Nitrat sowie 1,2- und 1,3-Dinitroglycerol. Die gefäßerweiternde Wirkung der Dinitrate ist geringer als die von Glyceroltrinitrat, bei allerdings längerer Halbwertszeit. Ihr Beitrag zur relaxierenden Wirkung auf den inneren Analsphinkter ist nicht bekannt. Die Dinitrate werden anschließend zu nicht-vasoaktiven Mononitraten und schließlich zu Glycerol und Kohlendioxid metabolisiert. Nach Applikation von 0,75 mg Glyceroltrinitrat in Form einer 0,2%igen Salbe in den Analkanal betrug die Bioverfügbarkeit bei sechs gesunden Probanden ca. 50%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Es liegen keine Studien zur systemischen Toxizität von Rectogesic vor. Veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass die orale Gabe hoher Glyceroltrinitrat-dosen bei Langzeit-Anwendung toxisch wirken kann (Methämoglobinämie, Hodenatrophie, Aspermatogenese). Diese Ergebnisse lassen je-

doch keine besondere Gefahr für Menschen bei therapeutischer Anwendung erkennen.

Mutagenität und Karzinogenität

Daten präklinischer Studien mit GTN deuten ausschließlich bei dem reparaturdefizienten S. Typhimurium-Stamm TA1535 auf eine genotoxische Wirkung. Eine lebenslange, über die Nahrung erfolgende Verabreichung von GTN an Nagetiere führte zu der Schlussfolgerung, dass Glyceroltrinitrat keine karzinogenen Wirkungen aufweist, die sich auf den therapeutischen Dosierungsbereich beim Menschen auswirken würden.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxikologie bei Ratten und Kaninchen unter intravenöser, intraperitonealer und transdermalen Anwendung von Glyceroltrinitrat haben bei Dosierungen, die für die Eltern nicht toxisch waren, keine Beeinträchtigung der Fertilität oder der embryonalen Entwicklung ergeben. Es wurde keine Teratogenität beobachtet. Bei Ratten wurde nach Exposition in utero während der fetalen Entwicklung eine fetotoxische Wirkung (verringertes Geburtsgewicht) bei Dosierungen über 1 mg/kg/d (i. p.) und 28 mg/kg/d (transdermal) festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol
Lanolin
Sorbitansesquioleat
Hartparaffin
Weißes Vaseline (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate
Nach Öffnen der Tube: 8 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Tube fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 g
Aluminiumtuben mit Non-Piercing-Verschlusskappe aus weißem Polyäthylen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kyowa Kirin Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Vereinigtes Königreich

Örtlicher Vertreter:
Kyowa Kirin Pharma GmbH
Monschauer Str.1
D-40549 Düsseldorf
Tel.: 0211 416 119-0
Fax.: 0211 416 119-20

Rectogesic 4 mg/g Rektalsalbe



8. ZULASSUNGSNUMMER

64301.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

18.05.2006

10. STAND DER INFORMATION

05.2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG
VERSCHREIBUNGSPFLICHTIG**

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt