

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neoproct® yhdistelmäpakkaus

Rektaalivoide, creme ja peräpuikko

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g rektaalivoidetta sisältää 1 mg fluokortoloni-21-pivalaattia ja 20 mg vedetöntä lidokaiinihydrokloridia.

Yksi peräpuikko sisältää 1 mg fluokortoloni-21-pivalaattia ja 40 mg vedetöntä lidokaiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 g rektaalivoidetta sisältää 60 mg setostearyylialkoholia ja 5 mg (0,5 % w/w) bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Rektaalivoide, creme ja peräpuikko

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, läpikuultamaton emulsiovoide ja vaalean kellertävä peräpuikko.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Peräpukamiin, peräsuolen tulehdukseen ja peräaukon ihottumaan liittyvien oireiden kuten kivun, turvotuksen, polttelun ja kutinan oireenmukainen lievitys.

4.2 Annostus ja antotapa

Neoproct-valmistetta suositellaan käytettäväksi ulostamisen jälkeen. Ennen Neoproct-valmisteen käyttöä peräaukon seutu puhdistetaan huolellisesti.

Neoproct-hoitoa ei pidä jatkaa yli 2 viikkoa.

Rektaalivoide

Rektaalivoidetta käytetään yleensä kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla. Ensimmäisinä hoitopäivinä sitä voidaan käyttää jopa kolme kertaa päivässä. Oireiden lievittyessä riittää usein annostus kerran päivässä.

Noin herneen kokoinen nokare rektaalivoidetta sivellään sormella peräaukon ympäristöön ja peräaukkoon siten, että sormenpäällä voitetaan sulkijalihaksen vastus.

Jos rektaalivoidetta on tarkoitus annostella peräsuoleen, kierretään pakkauksessa oleva muovikanyyli kiinni voideputkiloon (muovikanyylin käyttöä ja puhdistusta varten ks. kohta 6.6) ja muovikanyyli viedään peräsuoleen. Tämän jälkeen voidaan pieni määrä rektaalivoidetta annostella suoleen painamalla putkiloa kevyesti.

Vaikeasti tulehtuneissa ja sen vuoksi erityisen kivuliaissa tapauksissa saattaa kuitenkin olla aiheellista annostella rektaalivoidetta aluksi sormella myös peräsuoleen.

Ulos työntyvät peräpukamat voidellaan paksult ja painetaan varovasti sormella takaisin peräaukkoon.

Peräpuikko

Yleensä 1 peräpuikko viedään syväälle peräsuoleen kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla. Hyvin kivuliaissa tapauksissa kolmena ensimmäisenä päivänä jopa kolme kertaa päivässä. Oireiden helpottuessa riittää usein 1 peräpuikko kerran päivässä tai joka toinen päivä.

4.3 Vasta-aiheet

Neoproct-valmistetta ei saa käyttää, jos hoitoalueella on paikallinen infektiotai jos alueella esiintyy erityisiä iho-oireita (syfilis, tuberkuloosi), vesirokkoa tai rokotusreaktioita.

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sieni-infektioita hoidettaessa Neoproct-hoitoon liitetään antimykootti.

Varovaisuutta on noudatettava, jotta valmistetta ei joutuisi silmiin. Kädet pestään huolellisesti jokaisen käyttökerran jälkeen.

Näköhäiriö:

Systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy näön hämärtyksen kaltaisia oireita tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Setostearyylialkoholi saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita tai aiheuttaa lievää paikallisärsytystä.

Neoproct Kombi -valmiste sisältää apuaineita (*rektaalivoide*: polysorbaatti 60, sorbitaanistearaatti, nestemäinen parafiini, valkovaseliini, *peräpuikot*: kovarasva), jotka voivat heikentää lateksista valmistettujen ehkäisyvälineiden, kuten kondomien tehoa.

Pediatriset potilaat

Neoproct-hoitoa lapsille ja nuorille ei suositella, koska kliinisiä tutkimuksia näillä ikäryhmillä ei ole tehty.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa lidokaiinia potilaille, joilla on rytmihäiriölääkitys.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Glukokortikosteroideilla tehdyissä koe-eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Lukuisat epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että vastasyntyneillä, joiden äidit ovat saaneet systeemistä glukokortikosteroidilääkitystä kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana, voisi mahdollisesti olla suurentunut suulakihalkioriski. Suulakihalkio on harvinainen kehityshäiriö. Jos systeemisesti käytetyt glukokortikosteroidit ovat teratogeenisiä, saattaa lisäys olla vain 1–2 tapausta 1000 raskausaikana lääkitystä saanutta naista kohti.

Vaikka tietoa paikallisten glukokortikosteroidien käytöstä raskauden aikana on vain rajoitetusti, riskin voidaan olettaa olevan pienempi, koska paikallisesti käytetyn glukokortikosteroidien systeeminen hyötyosuus on erittäin alhainen. Glukokortikoideja sisältäviä, ulkoiseen käyttöön tarkoitettuja lääkevalmisteita ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana.

Imetys

Kun Neoproct-hoitoa harkitaan raskaana olevalle tai imettävälle naiselle, sen kliininen tarve ja sen hyödyt mahdollisia haittoja vastaan tulee punnita erittäin huolellisesti. Erityisesti valmisteen pitkäaikaista käyttöä tulee välttää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tunneta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyys on laskettu yhdistämällä useamman kliinisen tutkimuksen tulokset (emulsiovoide yhteensä 661 potilasta, peräpuikot yhteensä 367 potilasta). Haittavaikutuksena esiintyy vain peräaukon seudun iho-oireita, yleisenä haittavaikutuksena ($\geq 1\%$, $< 10\%$) polttavaa tunnetta iholla ja melko harvinaisena haittavaikutuksena ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) ihoärsytystä ja rektaalivoiteella allergisia reaktioita. Mahdollista jonkin valmisteen sisältämän aineen aiheuttamaa allergista reaktiota ei voida sulkea pois.

Kortikosteroideilla voi esiintyä esiintymistiheydeltään tuntemattomana haittavaikutuksena (saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin) näön hämärtymistä (ks. myös kohta 4.4).

Neoproct-valmisteen pitkäaikaisen (yli 4 viikkoa) käytön jälkeen potilaalle saattaa ilmaantua paikallisia ihomuutoksia kuten ihon atrofiaa, strioja tai teleangiektasioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Neoproct-valmisteen vaikuttavilla aineilla tehtyjen akuuttien toksisuustutkimusten perusteella valmisteen kerta-antoon ei liity akuutin intoksikaation vaaraa, vaikka sitä otettaisiinkin tahattomasti yliannos.

Jos valmistetta otetaan vahingossa suun kautta (esim. niellään muutama gramma rektaalivoidetta tai muutama peräpuikko), oireina esiintyy todennäköisesti lidokaiinihydrokloridin systeemisiä vaikutuksia, jotka voivat ilmetä annoksesta riippuen vaikeina kardiovaskulaarisina oireina (sydämen toiminnan hidastuminen tai sydämenpysähdys) ja keskushermosto-oireina (kouristukset, hengityksen vaikeutuminen tai hengityspysähdys).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisesti käytettävät peräpukamalääkkeet, ATC-koodi C05AX03

Neoproct-hoito ei poista peräpukamien, peräsuolen tulehdusten eikä peräaukon ihottuman syytä.

Jos peräpukamiin liittyy ihon tulehdus- ja ihottumaoireita, hoitoon voidaan suositella Neoproct-rektaalivoiteen ja -peräpuikkojen yhdistelmäkäyttöä.

Fluokortoloni-21-pivalaatti

Fluokortoloni-21-pivalaatti ehkäisee tulehduksellisia ja allergisia ihoreaktioita ja lievittää subjektiivisia oireita kuten kutinaa, kirvelyä ja kipua. Se vähentää kapillaarien dilataatiota, soluvälisolujen turvotusta ja nesteen tihkumista kudokseen. Kapillaarien lisäkasvu estyy.

Lidokaiinihydrokloridi

Lidokaiinihydrokloridi on paikallisanesteetti, joka on ollut käytössä monia vuosia. Koska sillä on kipua ja kutinaa lievittäviä vaikutuksia, sen on todettu olevan tehokas peräpukamien hoitoon tarkoitetuissa peräpuikko- ja rektaalivoidevalmisteissa. Se vähentää kipua ja kutinaa estämällä hermoärsytyksen johtumista perifeerisissä tuntohermoissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Neoproct on paikallisesti käytettävä valmiste, jonka anti-inflammatorinen ja analgeettinen vaikutus kohdistuu suoraan lääkkeen antopaikkaan. Paikallisen terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi vaikuttavien aineiden ei tarvitse saavuttaa plasmassa farmakologisesti tehokkaita pitoisuuksia.

Neoproct-valmisteiden rektaaliseen käyttöön liittyvän systeemisten vaikutusten esiintymisen riskin arvioimiseksi terveillä vapaaehtoisilla on tehty useita tutkimuksia.

Fluokortoloni-21-pivalaatti

Kun vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin rektaalisenä kerta-annoksena 1 g rektaalivoidetta tai yksi peräpuikko, kortikosteroidin imeytymisen havaittiin olevan epätäydellistä.

Kun koehenkilöt käyttivät peräpuikkoja neljän viikon ajan annoksella 2 peräpuikkoa 3 kertaa päivässä, fluokortolonipitoisuus plasmassa ei saavuttanut systeemisesti tehokasta pitoisuutta vakaassa tilassa.

Kortikosteroidi-21-esterit kuten fluokortoloni-21-pivalaatti hydrolysoituvat esteraasien vaikutuksesta vapaiksi steroideiksi ja vastaaviksi rasvahapoiksi jo imeytymisen aikana tai välittömästi sen jälkeen.

Suurin osa fluokortolonista erittyy metaboliitteina virtsaan. Suonensisäisen annon jälkeen fluokortolonin puoliintumisaika plasmassa on noin 1,3 tuntia ja sen metaboliittien noin 4 tuntia.

Lidokaiinihydrokloridi

Myös lidokaiinin imeytyminen ja biologinen hyötyosuus on epätäydellistä rektaalivoiteen (noin 30 % annoksesta) ja peräpuikkojen (noin 24 % annoksesta) rektaalisesta annoksesta.

Lidokaiinin eliminoitumisen puoliintumisaika plasmasta iv-annon jälkeen on 1–2 tuntia. Lidokaiini metaboloituu ihmiselimistössä oksidatiivisen N-desalkylaation, amidisidoksen hydrolyysin ja aromaattisen renkaan hydroksylaation kautta, jolloin muodostuu 4-hydroksi-2,6-ksyliidiiniä, joka on sen virtsassa esiintyvä päämetaboliitti (noin 70 % annoksesta).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Tavanomaisten akuuttia toksisuutta selvittäneiden tutkimusten perusteella valmisteen terapeuttiseen käyttöön ihmisellä ei liity erityisiä riskejä.

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Neoproct-valmisteen vaikuttavien aineiden fluokortolonin ja lidokaiinihydrokloridin systeemistä siedettävyyttä toistuvan dermaalisen ja rektaalisesta annostelun yhteydessä on selvitetty koe-eläintutkimuksin. Merkittävimmät vaikutukset, joita havaittiin, oli tyypilliset glukokortikosteroidien ja paikallispuudutteen yliannostukseen liittyvät oireet.

Tutkimuksista saadut tiedot vaikuttavien aineiden imeytymisestä ja biologisesta hyötyosuudesta osoittavat kuitenkin, että farmakodynaamisesti tehokasta systeemistä vaikutusta ei ole odotettavissa, jos valmistetta käytetään ohjeiden mukaan.

Lisääntymistoksisuus

Fluokortolonilla, fluokortoloniheksanoaatilla ja lidokaiinihydrokloridilla tehtyjen sikiötoksisuustutkimusten perusteella valmiste ei ole sikiötoksinen eikä teratogeeninen ihmiselle.

Tietyissä eläinkoemalleissa glukokortikosteroideilla on kuitenkin havaittu olevan sikiötoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia (suulakihalkio, luuston epämuodostumat, sikiön kasvun hidastuminen, sikiökuolleisuus). Näiden löydösten vuoksi tulee noudattaa erityistä varovaisuutta määrättäessä Neoproct-valmistetta potilaalle, joka on raskaana. Epidemiologisten tutkimusten tulokset on koottu kohtaan 4.6.

Koe-eläintutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että systeemisten glukokortikoidien käyttö raskauden aikana saattaa altistaa syntymänjälkeiselle sydänverisuoni- ja/tai metabolasairaudelle ja pysyville muutoksille glukokortikoidireseptorien tiheydessä, hermojen välittäjäaineiden aineenvaihdunnassa ja jälkeläisten käyttäytymisessä. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Geenitoksisuus ja karsinogeenisuus

In vitro- ja *in vivo*-tutkimusten tulosten mukaan fluokortolonilla ei ole geenitoksisia ominaisuuksia.

Fluokortolonilla/fluokortolonipivalaattilla ei ole tehty spesifisiä tuumorigeenisyytutkimuksia. Farmakodynaamisen vaikutustavan, geenitoksisten ominaisuuden puuttumisen, kemiallisen rakenteen ja kroonisten toksisuustutkimusten tulosten perusteella fluokortolonin terapeuttiseen käyttöön ei liity tuumorigeenistä riskiä.

Nykytietämyksen mukaan lidokaiini ei ole mutageeninen. On kuitenkin viitteitä siitä, että lidokaiinin metaboliitilla 2,6-ksylidiinillä, jota esiintyy rotilla ja mahdollisesti myös ihmisillä, saattaa olla mutageenisia ominaisuuksia. Tämä epäily perustuu *in vitro* -kokeisiin, joissa tätä metaboliittia käytettiin erittäin suurina, lähes toksisina pitoisuuksina.

Karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa rotille annettiin suuria annoksia 2,6-ksylidiiniä sekä transplantaalisen vaiheen aikana että 2 vuotta syntymän jälkeen, havaittiin sekä pahan- että hyvänlaatuisia kasvaimia erityisesti nenäontelossa (etmoturbinaali). Vaikka tämä löydös on todennäköisesti merkityksetön ihmiselle, ei lidokaiinia tule käyttää pitkäjaksoisesti suuria annoksia.

Paikallinen siedettävyys

Paikallista iho- ja limakalvosiedettävyyttä selvittäneissä tutkimuksissa ei todettu glukokortikoideille tyypillisten paikallisten haittavaikutusten lisäksi mitään muita muutoksia.

Neoproct-valmisteen vaikuttavilla aineilla ei ole tehty kosketusherkestävyystutkimuksia. Kirjallisuudesta saadun tiedon perusteella sekä vaikuttavat aineet että apuaineet voivat aiheuttaa Neoproct-hoidon yhteydessä joskus ilmeneviä allergisia ihoreaktioita. Kontaktiallergisten reaktioiden esiintyminen on kuitenkin erittäin harvinaista Neoproct-hoidon yhteydessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rektaalivoide:

Bentsyylialkoholi
Polysorbaatti 60
Sorbitaanistearaatti
Setostearyylialkoholi
Parafiini, nestemäinen
Valkovaselini
Natriumedetaatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Puhdistettu vesi

Peräpuikko:

Kovarasva

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta

6.3 Kesto aika

Rektaalivoide: 3 vuotta

Peräpuikko: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Rektaalivoide: Säilytä alle 30 °C.

Peräpuikko: Säilytä alle 25 °C.

Yhdistelmäpakkaus: Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yhdistelmäpakkaus: 10 g rektaalivoidetta ja 10 peräpuikkoa

Rektaalivoide: Kalvolla suljettu valkoinen standardialumiiniputkilo (sisäpuoli laminoitu epoksidilla, ulkopuoli polyesterillä), jossa kierrekorkki (HDPE), sekä muovikanyyli (PP), jossa kärkisuojaus (LDPE).

Peräpuikko: Alumiinilaminaatista muodostettu peräpuikkopakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Mikäli peräpuikko on lämpimässä säilytyksen aikana pehmentynyt, sen voi ennen suojakääreen avaamista kovettaa kylmässä vedessä.

Muovikanyylin käyttö:

Älä käytä vahingoittunutta muovikanyyliä. Kierrä muovikanyyli kokonaan kiinni voideputkiloon. Puhdista kanyyli jokaisen käytön jälkeen pyyhkimällä se ensin ulkoisesti puhtaaksi paperipyyhkeellä, poista sitten jäljelle jäänyt tuote kanyylista vanupuikolla ja puhdista uudelleen paperipyyhkeellä. Huuhtelee kanyyliä lämpimän veden alla noin minuutin ajan ja kuivaa se ulkoisesti paperipyyhkeeseen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20386

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.12.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.10.2020