

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Canesten® Kombi 500 mg emätinpuikko, tabletti + 10 mg/g emulsiovoide

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi emätinpuikko sisältää 500 mg klotrimatsolia.

1 gramma emulsiovoidetta sisältää 10 mg (1 %) klotrimatsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Emulsiovoide sisältää setostearyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Emätinpuikko, tabletti ja emulsiovoide.

*Valmisteen kuvaus:* Valkoinen emätinpuikko, jossa merkinnät MU ja Bayer, ja valkoinen emulsiovoide (öljy/vesi).

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Klotrimatsolille herkkien mikro-organismien, kuten hiivasienten (*Candida albicans* aiheuttamat ulkosynnyttimien ja emättimen tulehdukset (vulviitti ja vaginiitti). Balaniitti.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Yksi 500 mg:n emätinpuikko syvälle emättimeen kerta-annoksena illalla ennen nukkumaanmenoa. Emätinpuikko työnnetään pakkauksessa olevan asettimen avulla mahdollisimman syvälle emättimeen.

Raskauden aikana emätinpuikot työnnetään sormella emättimeen ilman asetinta, ettei kohdunkaula vahingoittuisi.

Emättimessä on oltava kosteutta, jotta puikot sulaisivat kokonaan. Muutoin on mahdollista, että liukenemattomia puikon kappaleita tulee ulos emättimestä. Tämän välttämiseksi puikko on asetettava juuri ennen nukkumaan menoa niin syvälle emättimeen kuin mahdollista. Jos puikko ei ole sulanut täydellisesti seuraavaan iltaan mennessä, on harkittava Canesten 20 mg/g-emätinvoiteen käyttöä. Jos potilas on yliherkkä setostearyylialkoholille, ei voidetta kuitenkaan tulisi käyttää.

Canesten Kombi -valmistetta ei tulisi käyttää kuukautisten aikana. Hoito tulisi lopettaa ennen kuukautisten alkua.

Vulviitin ja balaniitin hoitoon käytetään emulsiovoidetta 2–3 kertaa vuorokaudessa 1–2 viikon ajan, kunnes oireet häviävät.

Infektion uusimisen estämiseksi tulisi samanaikaisesti hoitaa myös sukupuolikumppani, jos hänellä ilmenee lääkärin toteamia oireita (kutina ja tulehdus).

Jos oireet eivät häviä 7 päivän kuluessa, taustalla saattaa olla sairaus, joka vaatii lääkärin hoitoa.

Hoito voidaan uusaa tarvittaessa, mutta toistuvat infektiot saattavat olla merkki muusta sairaudesta. Jos oireet uusiutuvat 2 kuukauden kuluessa, potilaan tulee ottaa yhteyttä lääkäriin.

Valmiste on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille nuorille.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Canesten-hoitoa ei tulisi aloittaa ilman lääkärin määräystä potilaan ensimmäisen emättimen hiivasieni-infektion yhteydessä eikä kroonisissa, toistuvissa infektioissa.

Alle 15-vuotiaat lapset ja nuoret sekä postmenopausaaliset naiset eivät saa käyttää tätä lääkevalmistetta ilman lääkärin määräystä, jotta voitaisiin poissulkea mahdollinen muu syy, kuten klamydiainfektio tai syöpä.

Jos potilaalla on kuumetta ( $\geq 38$  °C), alavatsakipuja, selkäkipua, pahanhajuista vuotoa emättimestä, pahoinvointia, verenvuotoa emättimestä ja/tai samanaikaista kipua hartioissa, hänen tulisi ottaa yhteyttä lääkäriin.

Tamponeja, emätinhuuhteita, spermsidejä tai muita emättimeen tarkoitettuja valmisteita ei saa käyttää samaan aikaan Canesten-valmisteiden kanssa.

Yhdyntää tulisi välttää valmisteen käytön aikana, sillä tulehdus saattaa tarttua sukupuolikumppaniin. Klotrimatsolia sisältävä emulsiovoide voi heikentää lateksista valmistettujen ehkäisyvalmisteiden, kuten kondomien ja pessaarien, ehkäisytehoa ja varmuutta, kun voidetta levitetään genitaalialueelle (naisilla emättimeen, häpyhuuliin ja ulkoisia sukuelimiä ympäröivälle alueelle, miehillä esinahkaan ja terkaan).

Vältä aineen joutumista silmiin. Emätinpuikkoja tai emulsiovoidetta ei saa niellä.

Emulsiovoiteen sisältämä setostearyylialkoholi voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Emättimeen annosteltavan klotrimatsolin ja suun kautta otettavan takrolimuusin (FK-506, immunosuppressiivinen lääkeaine) samanaikainen käyttö saattaa johtaa takrolimuusipitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Sama koskee myös sirolimuusia. Siksi potilaita, jotka käyttävät takrolimuusia tai sirolimuusia, on seurattava tarkoin yliannostusoireiden havaitsemiseksi määrittämällä tarvittaessa kyseiset pitoisuudet plasmassa.

Klotrimatsoli on keskivahva maksan mikrosomaalisen CYP3A4-isoentsyymien inhibiittori ja heikko CYP2C9-isoentsyymien inhibiittori. Paikallisesti vaginaalisesti käytettävästä klotrimatsolista imeytyy 3–10 % systeemikiertoon, jolloin se voi vaikuttaa annosriippuvaisesti etenkin CYP3A4-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuteen, lisäten yhteiskäytössä näiden lääkeaineiden plasmapitoisuutta. Koska vaikutus CYP2C9-isoentsyymiin on heikko ja paikallisesti käytettynä klotrimatsolista imeytyy vain pieni osa systeemikiertoon, on klotrimatsolin vaikutus CYP2C9-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksiin pieni.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### *Raskaus*

Kontrolloidut kliiniset tutkimukset raskaudenaikaisesta käytöstä puuttuvat, mutta epidemiologinen data ei anna viitteitä siitä, että haitallisia vaikutuksia äidille tai lapselle olisi odotettavissa, jos Canesten Kombi-valmistetta käytetään raskauden aikana.

Varotoimenpiteenä on suositeltavaa välttää klotrimatsolin käyttöä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jos hoitoon on tarvetta kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana, on lääkärin kanssa kuitenkin neuvoteltava ennen hoidon aloittamista. Raskauden aikana ei pidä käyttää asetinta (ks. kohta 4.2). Mikäli raskauden aikainen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, tulisi hoidossa käyttää klotrimatsolia sisältäviä emätinpuikkoja, sillä ne voi työntää emättimeen ilman asetinta. Synnytyskanava tulisi pitää puhtaana etenkin 4–6 viimeisen raskausviikon aikana.

### *Imetys*

Paikallishoidon aikana klotrimatsolia imeytyy verenkiertoon erittäin vähän, mutta koska ihmisillä tehtävissä tutkimuksissa ei ole määritetty erittymistä äidinmaitoon suositellaan varotoimenpiteenä imetyksen keskeyttämistä klotrimatsoli-hoidon ajaksi. Katso lisätietoja kohdasta 5.3.

### *Hedelmällisyys*

Klotrimatsolin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu ihmisillä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Canesten-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on erittäin vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu klotrimatsolin myyntiluvan saamisen jälkeisessä käytössä. Nämä haittavaikutukset perustuvat spontaaneihin raporteihin käyttäjäjoukosta, jonka kokoa ei tarkkaan tiedetä, joten niiden yleisyyttä ei voi aina arvioida täysin luotettavasti.

Immuunijärjestelmä: allergiset reaktiot (pyöräytyys, hypotensio, hengenahdistus, urtikaria).

Sukupuolielimet ja rinnat: ihon kesiminen sukupuolielimissä, kutina, ihottuma, turvotus, punoitus, rakkulat, epämukava tai polttava tunne, kirvely, ärsytys, lantion alueen kipu, verenvuoto emättimestä, mukaan lukien tiputteluvuoto.

Ruoansulatuselimistö: alavatsakivut.

Hoito on keskeytettävä, jos todetaan paikallisia haittavaikutuksia tai allergisia reaktioita.

Paikalliset ihoreaktiot voivat muistuttaa hoidettavan sairauden oireita, joten tulehdusoireiden erottaminen lääkkeen aiheuttamista haittavaikutuksista voi joskus olla vaikeaa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja

kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden  
haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

#### 4.9 Yliannostus

Akuutin myrkytyksen riski on epätodennäköinen yksittäisen emättimeen tai iholle käytetyn yliannoksen jälkeen (levitettäessä voidetta laajalle ihoalueelle imeytymistä edistävässä olosuhteissa), kuin myös vahingossa niellyn annoksen jälkeen. Erityistä vastalääkettä ei ole.

Seuraavia systeemisiä haittavaikutuksia on raportoitu klotrimatsolin akuutin yliannostuksen yhteydessä: vatsavaivat, ylävatsakipu, ripuli, huonovointisuus, pahoinvointi, oksentelu.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: imidatsolijohdokset  
ATC-koodi: G01AF02

Vaikutusmekanismi

Canesten Kombi valmiste sisältää klotrimatsolia, joka on imidatsoliryhmään kuuluva laajaspektrinen antimykootti. Canesten-emätinpuikot ja -emulsiovoide ovat gynekologisten sienitulehdusten paikallishoitoon tarkoitettuja lääkkeitä.

Klotrimatsoli estää sienten ergosterolisynteesiä, mikä johtaa solumembraanin rakenteelliseen ja toiminnalliseen heikentymiseen (läpäisevyys lisääntyy).

Klotrimatsolin laaja antimykoottinen spektri *in vitro* ja *in vivo* kattaa dermatofyytit, hiivasienet (esim. *Candida*), homesienet ja muut sienet.

Asianmukaisesti suoritetuissa testeissä edellä mainittujen sienten MIC-arvot ovat alueella alle 0,062–8,0 mikrog vaikuttavaa ainetta/ml. Klotrimatsoli vaikuttaa fungistaattisesti tai fungisidisesti riippuen klotrimatsolin pitoisuudesta infektiokohdassa. Aktiivisuus *in vitro* on rajoittunut sienten jakautuviin osiin; sieni-itiöt ovat vain lievästi herkkiä.

Antimykoottisen vaikutuksen lisäksi klotrimatsolilla on todettu olevan vaikutusta myös grampositiivisiin mikro-organismeihin (streptokokki/stafylokokki/*Gardnerella Vaginalis*) ja gramnegatiivisiin mikro-organismeihin (*Bacteroides*).

*In vitro* klotrimatsoli estää korynebakteerien ja grampositiivisten kokkien (lukuunottamatta enterokokkeja) jakaantumista pitoisuuksilla 0,5–10 mikrog vaikuttavaa ainetta/ml.

Emätinpuikkojen sisältämä maitohappo lisää klotrimatsolin aktiivisuutta ja helpottaa hyödyllisten maitohappobakteerien rekolonisaatiota emättimessä. Emättimen pH (noin 4,5) palautuu normaalille tasolle ja Döderin flora normalisoituu.

Tavallisesti herkällä sienilajeilla primaarisen resistenssin esiintyminen on erittäin harvinaista. Hoitotilanteissa sekundaarisen resistenssin kehittymistä terapeuttisilla annoksilla on todettu vain muutamissa yksittäistapauksissa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Annostelua emättimeen tarkastelleissa farmakokineettisissä tutkimuksissa on osoitettu, että vain hyvin pieni osa klotrimatsoliannoksesta imeytyy emättimeen annostelun jälkeen (3–10 % annoksesta). Nopea ensikierron metabolia maksan kautta muuttaa imeytyneen klotrimatsolin farmakologisesti inaktiivisiksi hajoamistuotteiksi. Siksi huippupitoisuudet plasmassa jäävät alle 0,01 µg:n/ml emättimeen annostellun klotrimatsoliannoksen jälkeen. Emättimeen annosteltu klotrimatsoli ei todennäköisesti aiheuta havaittavia systeemisiä vaikutuksia eikä haittavaikutuksia.

Kaikki atsolit, myös klotrimatsoli, voivat inhiboida CYP3A4- ja CYP2C9-isoentsyymejä ja voivat siten aiheuttaa näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuden suurenemista potilaan plasmassa. Klotrimatsoli on keskivahva maksan mikrosomaalisen CYP3A4-isoentsyymien inhibiittori ja heikko CYP2C9-isoentsyymien inhibiittori. Paikallisesti vaginaalisesti käytettävästä klotrimatsolista imeytyy 3–10 % systeemikiertoon, jolloin se voi vaikuttaa annosriippuvaisesti etenkin CYP3A4-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuteen, lisäten yhteiskäytössä näiden lääkeaineiden plasmapitoisuutta. Koska vaikutus CYP2C9-isoentsyymiin on heikko ja paikallisesti käytettynä klotrimatsolista imeytyy vain pieni osa systeemikiertoon, on klotrimatsolin vaikutus CYP2C9-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksiin pieni.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eri eläinlajeilla tehdyt vaginaalista tai paikallista annostelua selvittäneet toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet klotrimatsolin olevan vaginaalisesti ja paikallisesti hyvin siedetty.

Kerta-annosten ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Klotrimatsoli on aiheuttanut fetotoksisuutta rotilla kun systeeminen annostaso oli 100 mg/kg.

Tutkimus, jossa 3 imettävää rottaa sai 30 mg/kg klotrimatsolia suonensisäisesti, osoitti kuitenkin, että klotrimatsoli erittyy rintamaitoon 10–20 kertaa suurempina pitoisuuksina kuin plasmassa 4 tunnin kuluttua annoksesta. Tutkimuksessa pitoisuus väheni niin, että 24 tunnin kuluttua annoksesta rintamaidon klotrimatsolipitoisuus oli 0,4-kertainen plasman lääkeainepitoisuuteen verrattuna.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### 500 mg emätinpuikot:

Laktoosimonohydraatti,  
mikrokiteinen selluloosa,  
maitohappo,  
maissitärkkelys,  
krospovidoni,  
kalsiumlaktaattipentahydraatti,  
magnesiumstearaatti,  
piidioksidi, vedetön, kolloidinen  
hypromelloosi.

#### 10 mg/g (1 %) emulsiovoide:

Sorbitaanistearaatti,  
polysorbaatti 60,  
setyylipalmitaatti,  
setostearyylialkoholi,

2-oktyylidodekanoli,  
bentsyylialkoholi,  
puhdistettu vesi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyypit ja pakkaus koot**

Yksi emätinpuikko läpipainopakkauksessa. Läpipainopakkauksen alaosa on pehmeää alumiini/polyamidi/polyvinyylidikloridi -foliota ja kansi kovaa alumiinifoliota. Kansiosa on kuumasaumattu alaosaan. Pakkauksessa on polyetyleenistä valmistettu asetin. 20 g emulsioidetta alumiiniputkessa.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekissa. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

18300

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.4.2004

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 11.11.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.6.2016