

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neoproct® rektaalivoide, creme

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g rektaalivoidetta sisältää 1 mg fluokortoloni-21-pivalaattia ja 20 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

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, läpikuultamaton emulsiovoide.

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

Annostus

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

Neoproct-hoitoa ei pidä jatkaa yli 2 viikkoa.

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.

Antotapa

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.

4.3 Vasta-aiheet

Neoproct-valmistetta ei saa käyttää, jos hoitoalueella on paikallinen infektio tai 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 hämärtyminen 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-rektaalivoide sisältää apuaineita (Polysorbaatti 60, sorbitaanistearaatti, nestemäinen parafiini, valkovaseliini), 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 CYP3A4: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 valmisteeseen pitkäaikaista käyttöä tulee välttää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei tunneta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyys on laskettu yhdistämällä useamman kliinisen tutkimuksen tulokset (yhteensä 661 potilasta). Haittavaikutuksena esiintyy vain peräaukon seudun iho-oireita, yleisenä haittavaikutuksena ($\geq 1\%$, $< 10\%$) polttavaa tunnetta iholla ja melko harvinaisena haittavaikutuksena ihoärsytystä ja allergisia reaktioita. Mahdollista jonkin valmisteeseen 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-valmisteeseen 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 lääkevalmisteeseen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteeseen 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-valmisteeseen vaikuttavilla aineilla tehtyjen akuuttien toksisuustutkimusten perusteella valmisteeseen kerta-antoon ei liity akuutin intoksikaation vaaraa, vaikka sitä otettaisiinkin tahattomasti yliannos.

Jos valmistetta otetaan vahingossa suun kautta (esim. niellään muutama gramma rektaalivoidetta), 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) rektaalisen annon jälkeen.

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-ksylidiiniä, 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 rektaalisen annostelun yhteydessä on selvitetty koe-eläintutkimuksin. Merkittävimmit vaikutukset, joita havaittiin, oli tyypilliset glukokortikosteroidien ja paikallisuodutteiden 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 eläinlajikkeissa 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 metabolia sairaudelle 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 tuumorigeenisyystutkimuksia. 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.

Karsinogeenisyystutkimuksessa, 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 siedettävyyden

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

Neoproct-valmisteen vaikuttavilla aineilla ei ole tehty kosketusherkistävyystutkimuksia. 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

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

10 g:n ja 30 g:n putkilo + muovikanyyli (PP), jossa karkisuojaus (LDPE).

Kalvolla suljettu valkoinen standardialumiiniputkilo (sisäpuoli laminoitu epoksidilla, ulkopuoli polyesterillä), jossa kierrekorkki (HDPE).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Muovikanyylin käyttö:

Älä käytä vahingoittunutta muovikanyylyä. 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 kanyylyä lämpimän veden alla noin minuutin ajan ja kuivaa se ulkoisesti paperipyyhkeeseen.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9867

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.1.1989
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.12.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Neoproct® rektalkräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g rektalkräm innehåller 1 mg fluokortolon-21-pivalat och 20 mg vattenfri lidokainhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 g rektalkräm innehåller 60 mg cetostearylalkohol och 5 mg (0,5 % w/w) bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Rektalkräm

Läkemedelsbeskrivning: Vit, ogenomskinlig kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomatisk behandling av symtom i samband med hemorrojder, proktit och anala eksem såsom smärta, svullnad, sveda och klåda.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Neoproct är rekommenderad att användas efter tarmtömning. Området runt ändtarmen ska rengöras noggrant innan Neoproct appliceras.

Behandling med Neoproct ska inte pågå i över 2 veckor.

Rektalkräm används oftast två gånger dagligen, på morgonen och kvällen. Under de första behandlingsdagarna kan salvan appliceras upp till tre gånger om dagen. I takt med att symtomen lindras räcker det ofta med dosering en gång dagligen.

Administreringsätt

En fingertoppsenhet av rektalkräm appliceras på analområdet och rektum med ett finger. Slutmuskelns motstånd övervinns med fingerspetsen.

Om salvan ska appliceras intrarektalt, ska den medföljande plastapplicatorn skruvas på tuben och spetsen införas i anus (för användning och rengöring av applicatorn, se avsnitt 6.6). En liten mängd rektalkräm kan sedan appliceras med ett lätt tryck på tuben.

Vid svår inflammation och tillhörande svår smärta kan det vara aktuellt att inleda behandlingen med intrarektal applicering av rektalkräm med ett finger.

På hemorrojder med extern presentation appliceras ett tjockt lager salva varefter hemorrojderna trycks försiktigt tillbaka in i rektum med fingrarna.

4.3 Kontraindikationer

Neoproct är kontraindicerat vid topikala infektioner i det påverkade området samt vid specifika hudskador (syfilis, tuberkulos), vattkoppor och vaccinationsreaktioner.

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Neoproct kombineras med ett antimykotikum vid behandling av svampinfektioner.

Försiktighet krävs så att Neoproct inte kommer i kontakt med ögonen. Händerna ska tvättas noggrant varje gång efter användning.

Synrubbing:

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk eller topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar ska patienten remitteras till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska eller topiska kortikosteroider.

Cetostearylalkohol kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit).

Bensylalkohol kan ge upphov till allergiska reaktioner eller lindrig topikal irritation.

Innehållsämnen (polysorbat 60, sorbitanstearat, flytande paraffin, vitt vaselin) i Neoproct rektalkräm kan reducera effekten av latexpreventivmedel, såsom kondomer.

Pediatrik population

Behandling med Neoproct rekommenderas ej för barn och ungdomar eftersom det inte har utförts några kliniska prövningar i dessa åldersgrupper.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsprövningar har utförts.

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av lidokain till patienter som behandlas med antiarytmika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurprövningar med glukokortikosteroider har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Ett antal epidemiologiska prövningar tyder på en möjlig ökad risk för gomspalt hos nyfödda barn vars mödrar behandlats med systemiska glukokortikosteroider under den första trimestern. Gomspalt är en sällsynt utvecklingskada. Om systemiska glukokortikosteroider är teratogena kan dessa svara för en ökning av endast 1–2 fall per 1 000 kvinnor som behandlats under graviditeten.

Trots att det endast finns begränsade data från topikal användning av glukokortikosteroider under graviditet kan risken antas vara lägre, eftersom den systemiska biotillgängligheten av glukokortikosteroider är mycket låg vid topikal administrering. Topikala beredningar som innehåller glukokortikosteroider får inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Den kliniska indikationen för behandling med Neoproct måste noggrant undersökas och fördelarna vägas mot riskerna hos gravida och ammande kvinnor. Framför allt ska användning under längre tid undvikas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända.

4.8 Biverkningar

Incidensen av biverkningar har beräknats ur sammanslagna data från kliniska prövningar (sammanlagt 661 patienter). Som biverkning förekommer enbart hudbesvär kring analöppningen, som vanlig biverkning ($\geq 1\%$, $< 10\%$) förekommer sveda och som mindre vanlig biverkning förekommer hudirritation och allergiska reaktioner. Eventuella allergiska hudreaktioner mot något av innehållsämnen kan inte uteslutas.

Kortikosteroider kan ge upphov till dimsyn som en biverkning utan känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) (se även avsnitt 4.4).

Efter längre tids behandling med Neoproct (över 4 veckor) finns risk för lokala hudförändringar såsom atrofi, striae eller telangiektasier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Prövningar av den akuta toxiska potentialen hos de aktiva substanserna i Neoproct visar att det inte finns någon risk för akut intoxication efter oavsiktlig överdosering vid en enstaka applicering av Neoproct.

Efter oavsiktlig nedsväljning av preparatet (t.ex. av flera gram rektalkräm) förväntas de väsentligaste symtomen bli systemeffekter av lidokainhydroklorid, som, beroende på dosen, kan

visa sig som allvarliga kardiovaskulära symtom (nedsatt hjärtfunktion eller hjärtstillestånd) och symtom relaterade till centrala nervsystemet (krampor, dyspné eller andningsstillestånd).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Topikala hemorrojdmedel, ATC-kod: C05AX03

Neoproct undanröjer inte orsakerna till utveckling av hemorrojdsjukdom, proktit eller anala eksem.

Om hemorrojdsjukdom åtföljs av inflammation och eksematösa hudsymtom, kan kombinerad användning av Neoproct rektalkräm och Neoproct suppositorier rekommenderas.

Fluokortolon-21-pivalat

Fluokortolon-21-pivalat hämmar inflammatoriska och allergiska hudreaktioner, och lindrar subjektiva besvär såsom klåda, sveda och smärta. Fluokortolon-21-pivalat minskar kapillärernas dilatation, ödem i interstitialceller och vävnadsinfiltration. Kapillär multiplikation hämmas.

Lidokainhydroklorid

Lidokainhydroklorid är ett lokalanestetikum som har använts i många år. Eftersom det har analgetiska och klådstillande effekter har det funnits vara effektivt vid användning i suppositorier och rektalsalvor avsedda för behandling av hemorrojdsjukdom. Lindringen av smärta och klåda beror på inhibering av perifera nervbanor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Neoproct är ett topikalt läkemedel med antiinflammatorisk och analgetisk verkan direkt vid administreringsstället. För att uppnå den lokala terapeutiska effekten behöver de verksamma substanserna inte uppnå farmakologiskt effektiva koncentrationer i plasma.

Det har utförts flera provningar med friska frivilliga för att bedöma risken för förekomst av systemiska effekter vid rektal användning av Neoproct.

Fluokortolon-21-pivalat

Vid en rektal engångsdos på 1 g rektalkräm eller 1 suppositorium till frivilliga forskningspersoner observerades ofullständig absorption av kortikosteroider.

När forskningspersonerna använde suppositorier i fyra veckor med en dos på 2 suppositorier 3 gånger dagligen uppnåddes ingen systemisk effektiv plasmakoncentration av fluokortolon vid jämviktskoncentration.

Kortikosteroid-21-ester såsom fluokortolon-21-pivalat hydrolyseras under verkan av esteraser till fria steroider och motsvarande fettsyror redan i samband med absorption eller omedelbart därefter.

Merparten av fluokortolon utsöndras i urinen som metaboliter. Efter intravenös administrering av fluokortolon är halveringstiden i plasma ca 1,3 timme, medan den för metaboliterna är ca 4 timmar.

Lidokainhydroklorid

Även lidokain uppvisar ofullständig absorption och biotillgänglighet vid rektal administrering av rektalkräm (ca 30 % av dosen) och suppositorier (ca 24 % av dosen).

Lidokain har en halveringstid i plasma på ca 1–2 timmar vid intravenös administrering. Lidokain metaboliseras hos människa via oxidativ N-dealkylering, hydroxylering vid den aromatiska ringen och hydrolys av amidbindningen, varvid det bildas 4-hydroxi-2,6-xyloidin, vilket är huvudmetaboliten i urinen (ca 70 % av dosen).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Baserat på resultaten från konventionella prövningar av akut toxicitet förväntas inga specifika risker för människa vid terapeutiska doser.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Det har utförts djurförsök för att undersöka den systemiska tolerabiliteten vid upprepad dermal och rektal dosering av de verksamma substanserna i Neoproct, fluokortolon och lidokainhydroklorid. De viktigaste observerade effekterna var typiska symtom på överdosering av glukokortikosteroider och lokalanestetika.

Prövningsdata om absorption och biotillgänglighet av de verksamma substanserna visar dock att någon farmakodynamiskt effektiv systemisk verkan inte kan förväntas om läkemedlet används enligt anvisningarna.

Reproduktionstoxicitet

Baserat på embryotoxicitetsprövningar med fluokortolon, fluokortolonhexanoat och lidokainhydroklorid har Neoproct inga embryotoxiska eller teratogena effekter hos människa.

I vissa djurförsöksmodeller har glukokortikosteroider dock observerats uppvisa embryotoxiska och teratogena effekter (gomspalt, skelettmisbildningar, intrauterin tillväxthämning, embryoletalitet). Med tanke på dessa fynd ska särskild försiktighet iaktas vid förskrivning av Neoproct till gravida kvinnor. Resultaten från epidemiologiska prövningar sammanfattas i avsnitt 4.6.

Det finns indikationer från djurförsök på att administrering av systemiska glukokortikoider under graviditet skulle kunna bidra till postnatale effekter som kardiovaskulära och/eller metabola sjukdomar, samt permanenta förändringar av glukokortikoidreceptorers täthet, neurotransmittoromsättning och i avkommans beteende. Relevansen av dessa fynd för människa är inte känd.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

In vitro- och *in vivo*-prövningar tyder inte på genotoxisk potential för fluokortolon.

Det har inte utförts några specifika tumörigenicitetsprövningar med fluokortolon/fluokortolonpivalat. Baserat på den farmakodynamiska verkningsmekanismen, avsaknaden av belägg för genotoxisk potential, den kemiska strukturen och resultaten från prövningar av kronisk toxicitet, finns det inga misstankar om tumorogen potential för terapeutiska doser av fluokortolon.

Det finns för närvarande inga tecken på att lidokain skulle vara mutagent. Det finns emellertid tecken på att en metabolit av lidokain, 2,6-xyloidin, som förekommer hos råttor och möjligen även hos människa, skulle kunna ha mutagena effekter. Dessa tecken baseras på *in vitro*-tester, i vilka denna metabolit användes i mycket höga, nästan toxiska koncentrationer.

I en karcinogenicitetsprövning på råttor med transplacentala exponering och 2 års post partum-behandling med höga doser av 2,6-xyloidin observerades såväl maligna som benigna tumörer, särskilt i näshålan (etmoturbinalt). Även om detta fynd sannolikt saknar relevans hos människa ska lidokain inte ges i höga doser under längre tid.

Lokal tolerans

Undersökningar avseende lokal tolerans på hud och mukosa visade inga förändringar förutom de lokala biverkningar som är kända för glukokortikoider.

Undersökningar beträffande möjliga sensibiliseringseffekter har inte utförts med de aktiva substanserna i Neoproct. Litteraturdata tyder på att de aktiva substanserna och hjälpmedlen skulle kunna svara för de allergiska hudreaktioner som ibland observeras efter användning av Neoproct. Neoproct framkallar emellertid kontaktallergier endast i mycket sällsynta fall.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol
Polysorbat 60
Sorbitanstearat
Cetostearylalkohol
Paraffin, flytande
Vaselin, vitt
Natriumedetat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 g respektive 30 g tub + plastapplikator (PP) med spets skydd (LDPE).

Filmskyddad vit standardaluminiumtub (epoxylaminerad insida, polyesterlaminerad utsida) med skruvlock (HDPE).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Användning av plastapplikator:

Använd inte applikatorn om den är skadad. Skruva på applikatorn ordentligt på tuben. Rengör applikatorn utvändigt med en pappershandduk varje gång efter användning. Ta sedan bort rester av produkten i applikatorn med en bomullspinne och rengör igen med en pappershandduk. Skölj applikatorn i varmt vatten i ca 1 minut och torka sedan av den utvändigt med en pappershandduk.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9867

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.01.1989
Datum för den senaste förnyelsen: 28.12.2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.01.2022