

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doloproct 1 mg/20 mg/g rektaalkreem

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g rektaalkreemi sisaldab:
1 mg fluokortoloonpivalaati ja
20 mg lidokaiinvesinikkloriidi (veevaba).

INN. *Fluocortoloni pivalas, lidocaini hydrochloridum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 60 mg tsetosteariülalkoholi
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Rektaalkreem
Valge, läbipaistmatu kreem

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hemorroididest, mitteinfektsioosest proktiidist ja anaalekseemist põhjustatud valu ja põletiku sümptomite leevendamine täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Rektaalset kreemi tuleb peale kanda kaks korda päevas, üks kord hommikul ja üks kord õhtul (ligikaudu kuni 1 g kreemi iga kord). Kasutamise esimestel päevadel võib kreemi kasutada kolm korda päevas. Sümptomite leevenedes piisab ka ühest pealekandmisest päevas.

Ravi kogukestus ei tohi ületada 2 nädalat.

Lapsed

Doloproct'i ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel, kuna puuduvad andmed selle ohutuse ja efektiivsuse kohta.

Manustamisviis

Doloproct'i on soovitatav peale kanda pärast defekatsiooni. Enne kasutamist tuleb analpiirkond korralikult puhastada.

Anaalregioonile kantakse sõrmega sõrmeotsaihiku suurune kogus rektaalkreemi, kasutades sulgurlihase vastupanu neutraliseerimiseks sõrmeotsa. Sõrmeotsaihiku suurune kogus on tuubist väljapigistatud rektaalkreemi kogus, mis ulatub täiskasvanu nimetissõrme distaalsest nahavoldist kuni sõrmeotsani.

Juhul kui kreemi peab manustama intrarektaalselt, tuleb lisatud aplikaator keerata tuubi otsa ja selle otsik sisestada pärakusse. Seejärel võib õrnalt tuubile vajutades manustada väikese koguse kreemi (aplikaatori kasutamine ja puhastamine, vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Doloproct on vastunäidustatud kahjustatud piirkonna paikse infektsiooni korral ja juhtudel, kui kahjustatud piirkonnas esineb järgmiste haiguste sümptomeid:

- spetsiifilised nahakahjustused (süüfilis, tuberkuloos);
- tuulerõuged;
- vaktsinatsioonireaktsioonid;
- genitaalherpes.

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientide puhul, kes võtavad südamerütmihäirete (arütmia) ravimeid tuleb arvestada sellega, et Doloproct sisaldab toimeainena lidokaiini, mille annusest ligikaudu 30% imendub süsteemselt.

Tuleb hoolitseda selle eest, et Doloproct ei satuks silma. Pärast kreemi kasutamist on soovitatav käsi hoolikalt pesta.

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaaluda patsiendi silmaarstile suunamist, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Tsetostearüülalkohol võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiit).

Doloproct rektaalkreemis sisalduvad ained (polüsorbaat 60, sorbitaanstearaat, valge vaseliin ja vedel parafiin) võivad vähendada lateksist toodete, nt kondoomide efektiivsust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringuid koostoimete kohta ei ole läbi viidud.

Samaaegne ravi koos CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas kobitsistaati sisaldavate ravimitega, eeldatavalt suurendab süsteemsete kõrvaltoimete riski. Nende ravimite kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravi kasulikkus ületab kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suurenenud riski. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Doloproct'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Glükokortikosteroididega läbi viidud loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Mitmed epidemioloogilised uuringud viitavad võimalikule suurenenud suulaelõhede esinemise riskile nende vastsündinute hulgas, kelle emad said raseduse esimesel trimestril süsteemset glükokortikosteroidravi. Suulaelõhe on harvaesinev haigus ja juhul kui süsteemsed glükokortikosteroidid on teratogeensed, võivad need põhjustada haiguse esinemissageduse tõusu vaid ühe või kahe juhtumi võrra 1000 naise kohta, keda ravitakse raseduse ajal.

Andmed paiksete glükokortikosteroidide kasutamisest raseduse ajal on ebapiisavad, kuid nahakaudselt manustatavate glükokortikosteroidide väga madala süsteemse biosaadavuse tõttu võib oodata madalamat riski. Üldjuhul ei tohi glükokortikosteroidide sisaldavaid nahakaudseid preparaate raseduse esimesel trimestril manustada.

Imetamine

Rasedate ja imetavate naiste puhul tuleb hoolikalt üle vaadata kliiniline näidustus raviks Doloproct rektaalkreemiga ja võrrelda saadavat kasu võimalike riskidega. Eriti tuleb vältida ravimi pikemaajalist kasutamist.

Fertiilsus

Uuringuid fluokortolooni või selle estrite võimalike toimete kohta fertiilsusele ei ole läbi viidud. Loomadega läbi viidud uuringud ei ole näidanud lidokaiinvesinikkloriidi toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Doloproct'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus on arvestatud 661 inimest kaasanud kliiniliste uuringute andmete põhjal.

Silma kahjustused

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$):
allergilised nahareaktsioonid ravimi ükskõik millise koostisaine suhtes.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$):
põletustunne manustamiskohal.
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$):
ärritus manustamiskohal.

Pikaajalise (üle nelja nädala kestva) Doloproct-ravi korral võivad patsiendil tekkida paiksed nahakahjustused nagu atroofia, striiad või teleangiiektaasiad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Doloproct'i toimeainete ägeda toksilisuse potentsiaali uuringute tulemused näitavad, et ühekordse tahtmatu rektaalse või perianaalse üleannustamise järgselt ei ole oodata ägedate mürgistussümptomite teket.

Pärast preparaadi tahtmatut suukaudset manustamist (nt mitmegrammise kreemikoguse allaneelamine) on peamisteks oodatavateks sümptomiteks lidokaiinvesinikkloriidi süsteemsed toimed, mis sõltuvalt annusest võivad väljenduda raskete kardiovaskulaarsete sümptomitena (südamefunktsiooni

depressioon või äärmuslikel juhtudel südameseisak) või kesknärvisüsteemiga seotud sümptomitena (krambid, düspnoe või äärmuslikel juhtudel hingamispuudulikkus).

Ravi

Üleannustamise ravi hõlmab elutähtsate funktsioonide tähelepanelikku jälgimist, toetavat ravi sh hapniku manustamist ning kesknärvisüsteemi ja kardiovaskulaarsete nähtude sümptomaatilist ravi, nt lühitoimeliste barbituraatide, beetasümpatomimeetikumide, atropiini manustamist. Dialüüs ei oma erilist mõju.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Vasoprotektorid. Hemorroidide ja pärakulõhede paikseks raviks kasutatavad ained
ATC-kood: C05AA08

Doloproct ei kõrvalda hemorroidide, proktiidi ja anaalse ekseemi tekkepõhjuseid. 241-l patsiendil, kellel esines hemorroididest põhjustatud rektaalset verejooksu, viidi läbi turuletulekujärgne uuring, kus võrreldi omavahel Doloproct kreemi, kreemialust ja fluokortoloonpivalaadi monoteeraapiat. Kuna efektiivsuse tulemusi ei ole võimalik täpselt hinnata, ei ole Doloproct-ravi (kombineeritud toimeained) paremust fluokortoloonpivalaadi monoteeraapia suhtes veel kinnitatud.

Kui hemorroididega kaasnevad põletik ja ekseemaatilised nahasümptomid, võib soovitada Doloproct rektaalkreemi ja Doloproct suposiitide kombineeritud kasutust.

- Fluokortoloonpivalaat

Fluokortoloonpivalaat pärsib põletikulisi ja allergilisi nahareaktsioone ning leevendab subjektiivseid kaebusi, nagu kihelus, kipitus ja valu. Aine vähendab kapillaaride laienemist, interstitsiaalrakkude turset ja kudede infiltratsiooni. Kapillaarne multiplikatsioon on pärsitud.

- Lidokaiinvesinikkloriid

Lidokaiinvesinikkloriid on standardne lokaalanesteetikum, mida on kasutatud mitmeid aastaid. Kuna ainel on valuvaigistav ja kihelusevastane toime, on see osutunud tõhusaks kasutatuna suposiitides ja kreemides, mis on mõeldud hemorroidaalsete haiguste raviks. Valu ja kipituse supressioon on tingitud aferentsete närvikulglate inhibitsioonist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast kreemi rektaalset pealekandmist tervetele meessoost vabatahtlikele imendus süsteemselt maksimaalselt 15% fluokortoloonpivalaadi ja 30% lidokaiinvesinikkloriidi annusest (radiomärgistatud toimeained).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

- Äge toksilisus

Ägeda toksilisuse konventsionaalsete uuringute tulemuste põhjal ei ole pärast terapeutilist kasutamist oodata ühtegi spetsiifilist ohtu inimesele.

- Subkrooniline/krooniline toksilisus

Süsteemse taluvuse hindamiseks pärast toimeainete korduvat manustamist viidi läbi toksilisuse uuringud, kus toimeaineid manustati nii naha kui ka päraku kaudu. Kõige märkimisväärsemateks toimeteks olid glükokortikosteroidide või lokaalanesteetikumide üleannustamise tüüpilised nähud. Kahe toimeaine imendumise ja biosaadavuse andmed viitavad siiski sellele, et kui Doloproct'i kasutatakse vastavalt ettekirjutustele, ei ole farmakodünaamiliselt efektiivset süsteemset toimet oodata.

- Reproduktsoonitoksilisus

Fluokortolooni/fluokortoloonheksanoaadi ja lidokaiinvesinikloriidi embrüotoksilisuse uuringute põhjal ei ole Doloproct'i kasutamisel oodata embrüotoksilist/teratogeenset toimet.

On olemas vihjeid loomkatsetest, et süsteemsete glükokortikoidide manustamine tiinuse ajal võib põhjustada postnataalseid toimeid, nagu kardiovaskulaarsed ja/või metaboolsed haigused, ning püsivaid muutusi glükokortikoidide retseptorite tiheduses, neurotransmitteri ülekandes ja järglaste käitumises.

Üldiselt viivad glükokortikosteroidid sobivates testsüsteemides embrüotoksiliste ja teratogeensete toimeteni (nt suulaelõhed, luustiku malformatsioonid, emakasisene kasvupeetus, embrüoletaalsus). Selliseid tulemusi silmas pidades tuleb Doloproct'i määramisse raseduse ajal suhtuda erilise ettevaatusega. Epidemioloogiliste uuringute tulemuste kokkuvõte on ära toodud lõigus 4.6.

- Fertiilsus

Doloproct rektaalkreemi võimalikku toimet fertiilsusele ei ole uuritud.

8 kuu vältel manustati rottidele subkutaanselt lidokaiinvesinikloriidi annuses 10 mg/kg kehakaalu kohta. Selle aja jooksul paaritusid loomad kolm korda ning toimeid fertiilsusele ei täheldatud.

Uuringuid fluokortolooni või selle estrite võimalike toimete kohta fertiilsusele ei ole loomadega läbi viidud.

- Genotoksilisus ja kartsinogeensus

In vitro ja *in vivo* uuringud ei viidanud fluokortolooni genotoksilisele potentsiaalile.

Spetsiifilisi tumorigeensusuuringuid ei ole fluokortolooni/fluokortoloonpivalaadiga läbi viidud.

Farmakodünaamilise toimemehhanismi, tõendite puudumise genotoksilise potentsiaali olemasolu kohta, keemilise struktuuri ja korduvtoksilisuse uuringute tulemuste põhjal ei ole alust kahtlustada fluokortoloonpivalaadil tumorigeenset potentsiaali.

Hetkel ei arvata, et lidokaiin võiks olla mutageenne. Siiski on märke, et lidokaiini metaboliit 2,6-ksülidiin, mis esineb rottidel ja võimalik, et ka inimestel, võib omada mutageenset toimet. Need märgid põhinevad *in vitro* uuringutel, kus metaboliiti kasutati väga kõrgetes, peaaegu toksilistes kontsentratsioonides.

Rottidel teostatud kartsinogeensusuuringus transplatsentaarse ekspositsiooni ja kaheaastase poegimisjärgse raviga kõrgete 2,6-ksülidiini annustega tuvastati kõrge tundlikkusega testsüsteemi rakendamisel nii pahaloomulisi kui healoomulisi kasvujaid, eriti ninaõõnes (etmoturbinaalselt). Ei ole absoluutselt võimatu, et see võib kehtida ka inimeste kohta. Sel põhjusel ei tohi lidokaiini manustada kõrgetes annustes pikema perioodi vältel.

- Paikne taluvus

Naha ja limaskestade paikse taluvuse uuringud ei tuvastanud teisi muutusi peale nende paiksete kõrvaltoimete, mis on omased glükokortikoididele.

Eksperimentaaluurimusi võimaliku sensibiliseeriva toime avastamiseks ei ole Doloproct'i toimeainetega läbi viidud. Kirjanduses olevad andmed vihjavad võimalusele, et nii preparaadi toimeained kui ka alusained võivad põhjustada allergilisi nahareaktsioone, mida on kohati täheldatud Doloproct'i kasutamise järgselt. Siiski põhjustab Doloproct kontaktallergiat vaid harvadel juhtudel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 60

Sorbitaanstearaat

Tsetostearüülalkohol

Vedel parafiin

Valge vaseliin

Naatriumedetaat

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat

Dinaatriumfosfaatdodekahüdraat

Bensüülalkohol
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast tuubi esmast avamist võib kreemi kasutada 4 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Epoksüresiiniga kaetud alumiiniumtuub, polüetüleenist keeratava korgi ja polüpropüleenist aplikaatoriga.

Pakendi suurused 10 g, 15 g, 30 g.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Aplikaatori kasutamine

Ärge kasutage aplikaatorit, kui see on kahjustatud.

Keerake aplikaator tuubi otsa. Pärast igakordset kasutamist puhastage aplikaator väljast paberkäterätiga. Seejärel, kasutades vatitikku, eemaldage aplikaatorist kreemijäägid ja puhastage aplikaator uuesti paberkäterätiga. Viimaks loputage aplikaatorit sooja vee all ligikaudu 1 minuti jooksul ja kuivatage paberkäterätiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER

479105

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuni 2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. november 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2020