

# 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 omavad abiained

60 mg tsetostearüülalkoholi  
5 mg bensüülalkoholi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

## 3. RAVIMVORM

Rektaalkreem  
Valge, läbipaistmatu kreem

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Hemorroididest, mitteinfektsioosset proktiidist ja anaalseemist põhjustatud valu ja põletiku sümptomite leevendamine täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

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

Ravi kogukestus ei tohi ületada 2 nädalat.

Pärast paiksete kortikosteroidide pikaajalist pidevat kasutamist, liiga sagedast kasutamist või kasutamist suurematel piirkondadel on potentsiaalne oht paikse steroidi ärajätusündroomi (*topical steroid withdrawal*, TSW) tekkeks pärast ravimi kasutamise äkilist lõpetamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Seda saab ära hoida ravimi järsu kasutamise lõpetamise asemel selle järk-järgulise kasutamise lõpetamisega pärast pikaajalist ravi.

#### *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 sõrmeotsaühiku suurune kogus rektaalkreemi, kasutades sulgurlihase vastupanu neutraliseerimiseks sõrmeotsa. Sõrmeotsaühiku 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 südame rütmihäirete (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 harvikhäigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Paiksel manustatavate steroidide pikaajaline pidev kasutamine, liiga sagedane kasutamine või kasutamine suurematel piirkondadel võib pärast ravi lõpetamist põhjustada tagasilöögiefekti teket (paiksete steroidide ärajätusündroom). Võib areneda tagasilöögiefekti raske vorm, mis avaldub intensiivse punetuse, kipitus- ja põletustundega kulgeva dermatiidina ning see võib levida algselt ravitud piirkonnast kaugemale. Selle esinemise tõenäosus on suurem, kui ravitakse tundlikke nahapiirkondi, nagu nt nägu ja liigeste painutuspinna. Kui pärast edukat ravi haigus kordub mõne päeva kuni mõne nädala jooksul, siis tuleb kahtlustada ärajätunähu teket. Sellistel juhtudel tuleb ravi kordamisel olla ettevaatlik ja soovitatav on konsulteerida vastava ala spetsialistiga või kaaluda teisi ravimeetodeid.

Tsetostearüülalkohol võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiit).

Ravim sisaldab 5 mg bensüülalkoholi rektaalkreemi igas grammis. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone ja kergelt paikset ärritust.

Doloproct rektaalkreemis sisalduvad abiained (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, suurendab eeldatavalt 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 kõrvaltoimete 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 paiksetl manustatavate glükokortikosteroidide väga madala süsteemse biosaadavuse tõttu võib oodata madalamat riski. Üldjuhul ei tohi glükokortikosteroidide sisaldavaid paikseid preparaate raseduse esimesel trimestril kasutada.

##### 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 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### **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.

### **Ärajätunähud**

Pärast sama klassi paiksete steroidide pikaajalist pidevat kasutamist, liiga sagedast kasutamist või kasutamist suurematel piirkondadel võivad pärast ravi lõpetamist tekkida tagasilöögiefektina ärajätunähud (nahapunetus, mis võib ulatuda esialgselt kahjustatud piirkonnast kaugemale, põletus- või kipitustunne, sügelus, naha koorumine, eritisega villid) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://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 päarakulõhede 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 monoterapiat. Kuna efektiivsuse tulemusi ei ole võimalik täpselt hinnata, ei ole Doloproct-ravi (kombineeritud toimeained) paremust fluokortoloonpivalaadi monoterapiat 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 närvikulgate 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 märkimisväärsimateks 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 lidokaiinvesinikkloriidi 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 lidokaiinvesinikkloriidi 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 tumorigeensusu uuringuid 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 kasvajaid, 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.

Eksperimentaaluuringuid 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: 17.06.2005  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18.11.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2023