

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Canifug® Cremolum® 100  
100 mg Clotrimazol pro Vaginalzäpfchen.

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

**Wirkstoff:** Clotrimazol.  
1 Vaginalzäpfchen enthält als Wirkstoff 100 mg Clotrimazol.  
**Sonstige Bestandteile:** Cetylstearylalkohol (Ph.Eur) [pflanzlich].  
Zur vollständigen Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Vaginalzäpfchen zur vaginalen Anwendung.  
Längliche, weiße Vaginalzäpfchen.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Canifug Cremolum 100 dient zur Behandlung von Ausfluss, bedingt durch Pilze (meist Candida); Entzündung der Scheide durch Pilze, Superinfektionen mit Clotrimazol-empfindlichen Bakterien.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Soweit nicht anders verordnet, gilt folgende Dosierungsrichtlinie:  
1-mal täglich wird abends 1 Vaginalzäpfchen möglichst tief in die Scheide eingeführt.

**Art der Anwendung**

Bei Canifug Cremolum 100 handelt es sich um Vaginalzäpfchen zur vaginalen Anwendung.

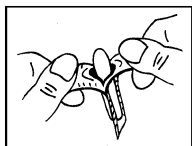
Die Anwendung von Canifug Cremolum 100 geschieht am besten abends und in Rückenlage mit leicht angezogenen Beinen.

Die Behandlung sollte zweckmäßigerweise nicht während der Menstruation durchgeführt werden bzw. vor deren Beginn abgeschlossen sein.

Im Allgemeinen ist eine 6-tägige Behandlung ausreichend; falls erforderlich, kann die Behandlung wiederholt werden.

Zum Entnehmen des Vaginalzäpfchens aus dem Folienstreifen sind die beiden Folien an der Spitze des Zäpfchens auseinander zu ziehen, wie es in der Abbildung gezeigt ist.

Während der Anwendung des Vaginalzäpfchens sollte eine Slip-Einlage getragen werden, um Fettflecke in Textilien zu vermeiden.



**4.3 Gegenanzeigen**

Canifug Cremolum 100 darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Clotrimazol, Cetylstearylalkohol oder einem der sonstigen Bestandteile von Canifug Cremolum 100.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Canifug Cremolum 100 ist erforderlich

- bei Kindern. Hier ist vor der Therapie mit Canifug Cremolum 100 eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen für eine allgemeine Empfehlung dieser Darreichungsform für diese Altersgruppe vorliegen.
- bei der Verwendung von Desodorantien oder Mitteln zur Intimhygiene. Während der Behandlung sollten Desodorantien oder Mittel zur Intimhygiene nur nach ärztlicher Rücksprache angewendet werden, da die Wirksamkeit von Canifug Cremolum 100 vermindert werden könnte.
- bei gleichzeitiger Infektion der Labien und angrenzenden Bereiche. Hier sollte eine zusätzliche lokale Behandlung mit dafür vorgesehenen Anwendungsformen erfolgen. Zur Vermeidung einer möglichen Reinfektion sollte gleichzeitig der Partner ärztlich untersucht und gegebenenfalls behandelt werden.
- denn für den Patienten erkennbare Symptome wie Rötungen, Brennen, Juckreiz, Ausfluss und schmerzhafte Entzündungen der Scheide können auch Ursachen haben, bei denen Canifug Cremolum 100 nicht wirksam ist. Erst die ärztliche Untersuchung und Diagnose macht eine gezielte Behandlung möglich.
- denn Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

**Hinweis**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Canifug Cremolum 100 und Latexprodukten (Kondome, Diaphragmen) kann es wegen der enthaltenen Hilfsstoffe (insbesondere Stearate) zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit dieser Produkte kommen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Clotrimazol vermindert die Wirksamkeit von Amphotericin B und anderen Polyenantibiotika (Nystatin, Natamycin).

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Canifug Cremolum 100 sollte aus Vorsicht in der Frühschwangerschaft (1. Trimenon) nicht angewendet werden.

Umfangreiche epidemiologische Untersuchungen, die ein Fehlbildungsrisiko für den Menschen mit einiger Sicherheit bei topischer Anwendung (dermal, vaginal) ausschließen, liegen für Clotrimazol nicht vor. Als Ergebnis einer epidemiologischen Studie an Schwangeren ergibt sich jedoch der begründete Verdacht, dass Clotrimazol (Imidazole) bei vaginaler Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft eine Steigerung der Abortrate hervorrufen kann. Entsprechende Untersuchungen für das 2. und 3. Trimenon liegen nicht vor. Die Anwendung von Clotrimazol sollte daher mit der gebotenen Vorsicht erfolgen. Wenn möglich, ist daher eine intravaginale Anwen-

dung in der Frühschwangerschaft zu vermeiden.

Ab dem 4. Monat der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit ist eine Anwendung von Canifug Cremolum 100 nach ärztlicher Anweisung möglich.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

**4.8 Nebenwirkungen**

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$  Behandelte) können Hautirritationen wie z. B. Brennen, Stechen oder vorübergehende Rötung vorkommen.

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Clotrimazol oder einen der sonstigen Bestandteile von Canifug Cremolum 100 (z. B. Cetylstearylalkohol) können allergische Reaktionen auftreten.

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): In Einzelfällen kann es zu generalisierten Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlichen Schweregrades kommen. Diese können betreffen: die Haut (z. B. Juckreiz, Rötung), die Atmung (z. B. Atemnot), den Kreislauf (z. B. behandlungsbedürftiger Blutdruckabfall bis hin zu Bewusstseinsstörungen) und den Magen-Darm-Trakt (z. B. Übelkeit, Durchfall).

**4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika, Imidazol-Derivate.

ATC-Code: G01AF02

Der antimykotische Effekt von Clotrimazol ist nach derzeitiger Kenntnis auf eine Hemmung der Ergosterin-Biosynthese zurückzuführen. Da Ergosterin ein essentieller Bestandteil der Zellmembran von Pilzen ist, kommt es unter Einfluss von Clotrimazol mit einer Verzögerung, die auf den Verbrauch des zytoplasmatischen Ergosterins der Pilzelle zurückzuführen ist, zu starken Veränderungen der Membranzusammensetzung und -eigenschaften. Die damit verbundene Störung der Membranpermeabilität führt schließlich zur Zell-Lyse. Ferner interferiert Clotrimazol in fungistatischer Konzentration mit mitochondrialen und peroxisomalen Enzymen. Als Folge kommt es zu einer toxischen Erhöhung der Hydrogenperoxidkonzentration, was wahrscheinlich zum Zelltod beiträgt („Hydrogenperoxid-Autodigestion“).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Quantifizierte Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Clotrimazols von Canifug Cremolum 100 liegen nicht vor. Eine mit Canifug Cremolum 200 durchgeführte Studie wird für den Nachweis der Wirksamkeit von Canifug Cremolum 100 herangezogen, da die Rezepturen der beiden Arzneimittel bezüglich

der Hilfsstoffzusammensetzung praktisch identisch sind und damit eine unterschiedliche Wirkstofffreisetzung auszuschließen ist.

Aufgrund der klinischen Prüfungen an Canifug Cremolum 200 ist davon auszugehen, dass der Wirkstoff in einer therapeutisch ausreichenden Konzentration freigesetzt wird und nur eine geringfügige epidermale Resorption erfolgt, da systemische Wirkungen nicht zu beobachten waren. Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit pharmakologischen Untersuchungen, bei denen mit C<sup>14</sup>-markiertem Clotrimazol Resorptionsquoten zwischen 3 und 10 % gefunden wurden. Die daraus resultierenden Plasmaspitzenkonzentrationen des Wirkstoffs betragen <10 ng / ml und führten nicht zu messbaren systemischen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### 1. Angaben zur topischen Verträglichkeit

Die produktspezifische Verträglichkeit von Canifug Cremolum 100 wird anhand einer Studie, die mit Canifug Cremolum 200 durchgeführt wurde, gezeigt. Die Studie kann herangezogen werden, weil die Rezepturen bezüglich der Hilfsstoffzusammensetzung von Canifug Cremolum 200 und Canifug Cremolum 100 praktisch identisch sind. Canifug Cremolum 200 wurde an 30 Probandinnen bei 1-mal täglicher vaginaler Applikation über einen Zeitraum von 1 Woche geprüft. Die topische Verträglichkeit von Canifug Cremolum 200 und damit auch von Canifug Cremolum 100 kann aufgrund der durchgeführten Studie als erwiesen angesehen werden.

Über die angeführten Hautirritationen hinaus hat Canifug Cremolum 200 im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen bisher keine Unverträglichkeitsreaktionen gezeigt.

Die Trägersubstanz der Vaginalzäpfchen von Canifug Cremolum 100 besteht aus den unter Punkt 6.1 angegebenen Bestandteilen. Für Cetylstearylalkohol sind Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt.

#### 2. Daten zur systemischen Verträglichkeit

##### a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Clotrimazol, ausgedrückt als LD<sub>50</sub>, beträgt bei Mäusen und Ratten 700–900 mg/kg KG (oral), Kaninchen 1000–2000 mg/kg KG (oral), Katzen und Hunden 1000 bzw. 2000 mg/kg KG (oral); hier konnte die LD<sub>50</sub> wegen der starken Emesis nur näherungsweise bestimmt werden.

##### b) Chronische Toxizität

Die längerfristige Verabreichung hoher oraler Dosen von Clotrimazol an Ratten, Hunden und Affen verursachte Veränderungen an Leber und Nebennieren. Es kam zu einer dosisabhängigen Leberhypertrophie (Zellhypertrophie und Zunahme des Gesamtgewichts) aufgrund einer mikrosomalen Enzyminduktion in den Hepatocyten. (Anzeichen einer intrahepatischen Cholestase oder pathologische Veränderungen wurden bei Hunden und Affen nicht beobachtet; lediglich bei Ratten traten unter 200 mg/kg KG/Tag aufgrund der besonderen Sensibilität gegenüber Clotrimazol degenerative Veränderungen in den Hepatocyten auf). Diese

funktionelle Hypertrophie ist nach Therapie rasch reversibel.

Die Verdickungen der Nebennierenrinde waren bedingt durch verstärkte Fetteinlagerungen in die Zona reticularis und fasciculata; eine Schädigung des Parenchyms wurde nicht beobachtet. Auch diese Veränderungen sind nach Absetzen der Therapie reversibel, halten jedoch länger an als die Leber-Veränderungen.

##### c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Die vorliegende Mutagenitätsprüfung ist negativ, reicht für eine abschließende Bewertung aber nicht aus.

Untersuchungen auf eine tumorigene Wirkung von Clotrimazol wurden nicht durchgeführt.

##### d) Reproduktionstoxizität

Teratogenitätsstudien wurden an Mäusen, Ratten und Kaninchen mit oralen Gaben bis zu 200 mg/kg KG und Ratten mit vaginaler Applikation von 100 mg/kg KG durchgeführt. Clotrimazol hatte hierbei keinen Einfluss auf die Fertilität; die Substanz ist weder embryotoxisch noch teratogen.

Bisherige Erfahrungen mit topischer Anwendung bei Schwangeren haben keine Hinweise auf embryotoxische bzw. fetotoxische Wirkungen ergeben.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.) [pflanzlich], Hartfett, Macrogol-20-glycerolmonostearat, Polyacrylsäure-Natriumsalz.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach dem auf dem Umkarton und dem Folienstreifen angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwendet werden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Folienstreifen aus Hart-PVC Folie laminiert mit Polyethylen im Umkarton.

Packungen mit 6 und 12 Vaginalzäpfchen zur vaginalen Anwendung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG  
Arzneimittel  
Sudbrackstraße 56, 33611 Bielefeld  
Telefon: (0521) 8808-05  
Telefax: (0521) 8808-334  
E-Mail: info@wolff-arzneimittel.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

13683.00.01

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.03.1990 / 08.06.2005

## 10. STAND DER INFORMATION

03/2011

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin