

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Canifug® Cremolum® 100 Kombi
100 mg Clotrimazol pro Vaginalzäpfchen
und 1 g Clotrimazol pro 100 g Creme.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Clotrimazol

1 Vaginalzäpfchen enthält als Wirkstoff 100 mg Clotrimazol und 100 g Creme enthalten als Wirkstoff 1 g Clotrimazol.

Sonstige Bestandteile:

Vaginalzäpfchen und Creme enthalten Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.) [pflanzlich].

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalzäpfchen zur vaginalen Anwendung. Längliche, weiße Vaginalzäpfchen.

Creme zur Anwendung auf der Haut im äußeren Genitalbereich.

Weißer, glatter, leicht zu verstreichender Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infektionen der Scheide und des äußeren Genitalbereiches durch Hefepilze (meist *Candida albicans*).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die übliche Dosis ist:

Vaginalzäpfchen zur vaginalen Anwendung:

1-mal täglich wird 1 Vaginalzäpfchen an 6 aufeinanderfolgenden Tagen möglichst tief in die Scheide eingeführt.

Creme zur Anwendung auf der Haut im äußeren Genitalbereich:

Äußerlich wird zusätzlich die Creme 2-mal täglich dünn für 1–2 Wochen auf die erkrankten Hautstellen im Genitalbereich vom Scheideneingang bis hin zum After aufgetragen und dann in die Haut eingerieben.

Art der Anwendung:

Vaginalzäpfchen

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

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

Creme

Zusätzlich wird die Creme mit den Fingern im äußeren Genitalbereich vom Scheideneingang bis hin zum After aufgetragen und dann in die Haut eingerieben.

Dauer der Anwendung:

Im Allgemeinen ist es ausreichend, die Vaginalzäpfchen für 6 Tage und die Creme für 1–2 Wochen anzuwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Clotrimazol, Cetylstearylalkohol oder einen der sonstigen

Bestandteile der beiden Darreichungsformen von Canifug Cremolum 100 Kombi.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Kindern ist vor der Therapie mit den Vaginalzäpfchen von Canifug Cremolum 100 Kombi eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen für eine allgemeine Empfehlung dieser Darreichungsform für diese Altersgruppe vorliegen.

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

In der Schwangerschaft und Stillzeit ist besondere Vorsicht geboten. Siehe dazu Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“.

Hinweis

Bei gleichzeitiger Anwendung von Canifug Cremolum 100 Kombi 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 Amphoterizin B und anderen Polyenantibiotika (Nystatin, Natamycin).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Daten einer großen Anzahl an exponierten Schwangeren (n=5710) zeigten keine Nebenwirkungen von Clotrimazol auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Feten/Neugeborenen. Jedoch gibt es Verdachtsmomente, dass Clotrimazol bei vaginaler Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft ein erhöhtes Spontan-Abort-Risiko zur Folge haben kann. Bisher sind keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Untersuchungen an Tieren zeigten keine direkt oder indirekt schädlichen Auswirkungen bezüglich Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Entbindung oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Daher kann Canifug Cremolum 100 Kombi während der Schwangerschaft angewendet werden, jedoch nur unter ärztlicher Kontrolle. Vorsicht ist geboten, wenn Schwangeren Canifug Cremolum 100 Kombi im ersten Trimenon verschrieben wird.

Canifug Cremolum 100 Kombi kann für die Sanierung der Geburtswege in den letzten 4–6 Wochen der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

In der Stillzeit ist eine Anwendung der Vaginalzäpfchen und der Creme nach ärztlicher Anweisung möglich.

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

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10 Behandelte) treten vorübergehend Jucken und Brennen nach dem Auftragen auf.

Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100 Behandelte) können Hautirritationen, wie z. B. Stechen oder vorübergehende Rötung, vorkommen.

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Clotrimazol oder einen der sonstigen Bestandteile der Vaginalzäpfchen oder der Creme von Canifug Cremolum 100 Kombi 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

Keine bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Vaginalzäpfchen

Quantifizierte Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Clotrimazols der Vaginalzäpfchen von Canifug Cremolum 100 Kombi liegen nicht vor. Eine mit Canifug Cremolum 200 durchgeführte Studie wird für den Nachweis der Wirksamkeit der Vaginalzäpfchen 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 C¹⁴-markiertem Clotrimazol Resorptionsquoten zwischen 3 und 10 % gefunden wurden. Die daraus resultierenden Plasmaspitzenkonzentrationen des Wirkstoffes betragen < 10 ng / ml und führten nicht zu messbaren systemischen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen.

Creme

Nach topischer Applikation der Creme von Canifug Cremolum 100 Kombi führt die gute Penetration des Wirkstoffes Clotrimazol in die Haut dazu, dass selbst in den untersten Epidermisschichten noch fungizide Wirkstoffkonzentrationen entstehen. Clotrimazol wird in der Leber durch Oxidation und Abbau des Imidazol-Ringes (Desaminierung, O-Desalkylierung) zu unwirksamen Hydroxy-Derivaten verstoffwechselt und hauptsächlich über die Galle mit dem Fäces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

1. Angaben zur topischen Verträglichkeit

Vaginalzäpfchen

Die produktspezifische Verträglichkeit der Vaginalzäpfchen von Canifug Cremolum 100 Kombi lässt sich aus einer Prüfung mit einem doppelt so hoch dosierten Vaginalzäpfchen an 30 Probandinnen bei 1-mal täglicher vaginaler Applikation über einen Zeitraum von 1 Woche ableiten. Die topische Verträglichkeit der Vaginalzäpfchen von Canifug Cremolum 100 Kombi kann aufgrund der durchgeführten Studie als erwiesen angesehen werden.

Über die angeführten Hautirritationen hinaus haben die Vaginalzäpfchen von Canifug Cremolum 100 Kombi im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen bisher keine Unverträglichkeitsreaktionen gezeigt.

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

Creme

Die topische Verträglichkeit der Creme von Canifug Cremolum 100 Kombi ist aufgrund der bisherigen Prüfungen und Anwendungen gegeben. Über die angeführten Überempfindlichkeitsreaktionen (Cetylstearylalkohol) hinaus hat das Arzneimittel im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen bisher keine Unverträglichkeitsreaktionen gezeigt. Eine nennenswerte Resorption von Bestandteilen der Grundlagen besteht nicht, so dass systemische Wirkungen nicht zu erwarten sind.

2. Daten zur systemischen Verträglichkeit

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Clotrimazol, ausgedrückt als LD₅₀, 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 LD₅₀ 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

Vaginalzäpfchen

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

Creme

Benzylalkohol, Cetylpalmitat (Ph.Eur.), Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.) [pflanzlich], Natriumcitrat-Dihydrat (E 331), Octyldodecanol (Ph.Eur.), Polysorbat 60, Sorbitanstearat (E 491), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Vaginalzäpfchen sollen nach dem auf dem Folienstreifen und dem Umkarton und die Creme nach dem auf der Tube und dem Umkarton 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

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

Creme in Aluminiumtuben im Umkarton.

Kombipackung mit 6 Vaginalzäpfchen zur vaginalen Anwendung und 20 g Creme zur Anwendung auf der Haut im äußeren Genitalbereich.

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

39233.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25/03/2004

10. STAND DER INFORMATION

04/2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin