

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Canifug® Cremolum® 200 Kombi

200 mg Clotrimazol pro Vaginalzäpfchen und 2 g Clotrimazol pro 100 g Creme.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Clotrimazol

1 Vaginalzäpfchen enthält als Wirkstoff 200 mg Clotrimazol und 100 g Creme enthalten als Wirkstoff 2 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. Weiße, glatte, leicht zu verstreichende 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

1-mal täglich und zwar abends wird 1 Vaginalzäpfchen (entsprechend 200 mg Clotrimazol) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen möglichst tief in die Scheide eingeführt.

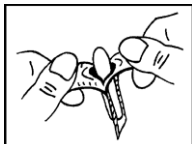
Creme

Äußerlich wird zusätzlich die Creme 2-mal täglich dünn an 3 aufeinanderfolgenden Tagen auf die erkrankten Hautstellen im Genitalbereich aufgetragen.

Art der Anwendung:

Vaginalzäpfchen zur vaginalen Anwendung

Die Anwendung der Vaginalzäpfchen der Canifug Cremolum 200 Kombi geschieht am besten abends und in Rückenlage mit leicht angezogenen Beinen. 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.



Creme zur Anwendung auf der Haut im äußeren Genitalbereich. Zusätzlich wird die Creme mit den Fingern im äußeren Genitalbereich vom Scheiden-

eingang bis hin zum After aufgetragen und dann in die Haut eingerieben.

Hinweise:

Die Behandlung sollte zweckmäßiger Weise nicht während der Menstruation durchgeführt werden, bzw. vor deren Beginn abgeschlossen sein. Eine Behandlung während der Menstruation sollte nur bei ausgeprägter klinischer Symptomatik durchgeführt werden.

Bei nachgewiesener Hefepilzerkrankung in der Scheide sollte in den letzten 4–6 Wochen der Schwangerschaft auf die Sanierung der Geburtswege unter ärztlicher Kontrolle geachtet werden.

Bei gleichzeitiger Infektion der Schamlippen und angrenzender Bereiche bzw. bei ärztlich diagnostizierten Entzündungen von Eichel und Vorhaut des Partners durch Hefepilze sollte bei den Partnern eine zusätzliche lokale Behandlung erfolgen. Zur Vermeidung einer möglichen Reinfektion sollte daher gleichzeitig der Partner ärztlich untersucht werden.

Dauer der Anwendung:

Im Allgemeinen ist bei einer Scheidenentzündung, verursacht insbesondere durch Pilze, eine 3-tägige Behandlung mit den Darreichungsformen der Canifug Cremolum 200 Kombi ausreichend. Falls erforderlich, kann eine zweite Behandlung über 3 Tage durchgeführt werden.

Die Vaginalzäpfchen dürfen in den folgenden Fällen nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden:

- bei erstmaligem Auftreten der Erkrankung,
- wenn die Erkrankung häufiger als 4-mal im Verlauf der vergangenen 12 Monate aufgetreten ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Clotrimazol, Cetylstearylalkohol oder einen der sonstigen Bestandteile der beiden Darreichungsformen von Canifug Cremolum 200 Kombi.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist während der Schwangerschaft und Stillzeit geboten (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Kindern ist vor der Therapie mit den Vaginalzäpfchen von Canifug Cremolum 200 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.

Hinweis:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Canifug Cremolum 200 Kombi und Latexprodukten (z. B. 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

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. Bislang 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 200 Kombi während der Schwangerschaft angewendet werden, jedoch nur unter ärztlicher Kontrolle. Vorsicht ist geboten, wenn Schwangeren Canifug Cremolum 200 Kombi im ersten Trimenon verschrieben wird.

Canifug Cremolum 200 Kombi kann für die Sanierung der Geburtswege in den letzten 4–6 Wochen der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Clotrimazol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Wegen der geringen Resorption bei topischer Anwendung ist mit dem Stillen für den Säugling vermutlich kein Risiko verbunden.

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

Canifug Cremolum 200 Kombi hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)
- Sehr selten (< 1/10 000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Gelegentlich können Hautirritationen, wie z. B. Brennen, Stechen oder vorübergehende Rötung, vorkommen.

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Clotrimazol oder einen der sonstigen Bestandteile der Vaginalzäpfchen oder der Creme von Canifug Cremolum 200 Kombi können allergische Reaktionen auftreten.

Nicht bekannt: In Einzelfällen kann es zu generalisierten Überempfindlichkeitsreaktionen unterschiedlichen Schweregrades kommen. Diese können betreffen: die Haut (z. B. Juckreiz, Rötung), die Atmung (z. B. Atem-

not), den Kreislauf (z. B. behandlungsbedürftiger Blutdruckabfall bis hin zu Bewusstseinsstörungen) und den Magen-Darm-Trakt (z. B. Übelkeit, Durchfall).

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Die toxische Dosis bei nicht bestimmungsgemäßer oraler Aufnahme von Clotrimazol liegt sehr hoch. Als toxische Effekte bei oraler Intoxikation wurden Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen sowie Leberfunktionsstörungen (Anstieg der Transaminasen) beschrieben. In seltenen Fällen traten Müdigkeit, Schläfrigkeit und Halluzinationen, Pollakisurie und allergische Hautreaktionen auf.

Nach vaginaler und äußerlicher Anwendung ist praktisch keine Serumkonzentration von Clotrimazol nachweisbar.

Therapie von Intoxikationen

Nach Verschlucken von großen Mengen Clotrimazol-haltiger Darreichungsformen (nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch) Kohle-Pulvis-Gabe (medizinische Kohle). Es existiert kein spezielles Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Imidazol-Derivat/Breitspektrum-Antimykotikum.

ATC-Code: G01AF02

Clotrimazol hat *in vitro* und *in vivo* ein breites antimykotisches Wirkungsspektrum, das Dermatophyten, Sprosspilze, Schimmelpilze und dimorphe Pilze umfasst. Unter geeigneten Testbedingungen liegen die MHK-Werte bei diesen Pilzarten im Bereich von weniger als 0,062–4 (–8) µg/ml Substrat. Im Wirkungstyp ist Clotrimazol primär fungistatisch. Die Wirkung *in vitro* ist auf proliferierende Pilzelemente begrenzt; Pilzsporen sind nur wenig empfindlich. Die Substanz wirkt bei Pilzen als Hemmstoff der Ergosterolsynthese, deren Hemmung zu Aufbau- und Funktionsstörungen der Cytoplasma-Membran führt.

Neben seiner antimykotischen Wirkung hemmt Clotrimazol *in vitro* die Vermehrung von Corynebakterien und Gram-positiven Kokken – mit Ausnahme der Enterokokken – in Konzentrationen von 0,5–10 µg/ml Substrat und wirkt mit 100 µg/ml trichomonazid.

Die Resistenzsituation für Clotrimazol ist als günstig einzuschätzen: Primär resistente Varianten sensibler Pilzspezies sind sehr selten, sekundäre Resistenzentwicklungen sensibler Pilze wurden bisher unter Therapiebedingungen nur ganz vereinzelt beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Untersuchungen nach dermalen und vaginaler Applikation zeigen, dass Clotrimazol, nur gering mit weniger als 2 bzw. 3–10 % der Dosis resorbiert wird. Die daraus resultierenden Plasmaspitzenkonzentrationen betragen weniger als 10 ng/ml und führen nicht zu messbaren

systemischen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen.

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 Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität, ausgedrückt als LD₅₀ (oral), beträgt bei:

Maus und Ratte: 700–900 mg Clotrimazol/kg Körpergewicht (KG),

Kaninchen: 1.000–2.000 mg Clotrimazol/kg KG,

Katze und Hund: 1.000–2.000 mg Clotrimazol/kg KG.

b) Chronische/subchronische Toxizität

Bei subakuten bzw. subchronischen Toxizitätsstudien mit Dosen von bis zu 200 mg/kg KG an Hunden und Ratten mit oraler Verabreichung der Prüfsubstanz (bis 13 Wochen) waren Veränderungen der leberspezifischen Blutparameter (Transaminasen, alkalische Phosphatase) zu verzeichnen. Des Weiteren waren makroskopisch Lebervergrößerungen sowie mikroskopisch Leberzellhypertrophien zu beobachten. Leberzellnekrosen wurden nicht gesehen. Diese Veränderungen sind typisch für oral applizierte Azol-Antimykotika.

In chronischen Toxizitätsuntersuchungen an der Ratte mit oraler Applikation von Clotrimazol in Dosierungen von 10, 25, 50 und 150 mg/kg KG täglich über bis zu 78 Wochen wurde in Zwischensektionen nach 26 bis 52 Wochen, sowie am Versuchsende dosisabhängig Leberzellhypertrophie beobachtet. Eine mitgeführte Recovery-Gruppe, die nach 52 Wochen von der Behandlung abgesetzt wurde, zeigte bis zum Versuchsende eine Normalisierung der beobachteten Vorgänge. Es wurden hierbei keine karzinogenen Effekte beobachtet.

In chronischen Toxizitätsuntersuchungen wurde Veränderungen an der Nebenniere bei Ratten, Hunden und Affen beobachtet. 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 waren nach Absetzen reversibel, hielten jedoch länger an als die Leberveränderungen.

Bei subakuter dermalen Verabreichung an Kaninchen und vaginaler Gabe von Wirkstoffdosen bis 500 mg bei Hunden über 3 Wochen wurde eine gute dermale und vaginal lokale Verträglichkeit der verwendeten Prüfmuster festgestellt. Der Wirkstoff erwies sich als nicht primär haut- oder schleimhautreizend. Die Prüfung einer 1%igen Clotrimazol-Lösung auf Reizwirkung am Auge bei Kaninchen verlief ebenfalls schädigungslos.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mögliche mutagene Eigenschaften wurde im Dominant-Letal-Test sowie bei zytologischen Untersuchungen an Spermatozoen von Hamstern mit applizierten Dosierungen

von 100 mg/kg KG ausgeschlossen. Diese Untersuchungen reichen für eine abschließende Bewertung nicht aus. Im Rahmen der chronische Toxizitätsversuche ergaben sich keine Hinweise auf Kanzerogenität.

d) Reproduktionstoxizität

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

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 3 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

39233.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04/05/1998/30.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

04/2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin