

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Myfungar Creme
Wirkstoff: Oxiconazolnitrat
10 mg Oxiconazol/g Creme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Creme enthält: 11,47 mg Oxiconazolnitrat (entsprechend 10 mg Oxiconazol)

Sonstige Bestandteile:
Enthält Benzoesäure, Cetylalkohol, Propylenglycol und Stearylalkohol. (siehe Abschnitt 4.4)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

weiße Creme

4. Klinische Angaben

4.1. Anwendungsgebiete

Pilzinfektionen der Haut, verursacht durch Dermatophyten (Trichophyton-, Epidermophyton- und Mikrosporon-Arten), Hefepilze (insbesondere Candida albicans), hefeähnliche Pilze (Malassezia furfur, den Erreger von Pityriasis versicolor) oder Schimmelpilze sowie Mischinfektionen der Haut, verursacht durch Oxiconazol-empfindliche Pilze und grampositive Bakterien. Das Anwendungsgebiet umfasst Pilzkrankungen der Gliedmaßen (z. B. Fußpilz), des Stammes, der Genitalregion sowie in Hautfalten gelegene Pilzinfektionen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

In der Regel erfolgt die Anwendung einmal täglich, z. B. morgens oder abends. Meist genügt eine Menge der Creme von 1/2 bis 1 cm Stranglänge. Die Creme wird auf die erkrankten Hautstellen dünn aufgetragen und anschließend mit dem Finger leicht eingerieben.

Für alle Darreichungsformen von Myfungar gilt, dass die Dauer der Behandlung sich nach den Gegebenheiten des Einzelfalles richtet, jedoch im Allgemeinen nicht weniger als 3 Wochen betragen sollte. Um Rückfälle zu vermeiden, ist es wichtig, die Behandlung mit Myfungar nach der vollständigen Abheilung der Hauterscheinungen noch 1 bis 2 Wochen fortzusetzen; allerdings ist es nicht sinnvoll, die Behandlung über 6 Monate hinaus auszudehnen.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Oxiconazolnitrat oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Benzoesäure kann leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten hervorrufen. Cetylalkohol und Stearylalkohol

können örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Es ist zu vermeiden, dass die Creme in die Augen gelangt.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Oxiconazol mit anderen Arzneimitteln sind bisher nicht bekannt.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Auf Grund der strukturellen Verwandtschaft des Mittels mit anderen Azol-Antimykotika, von denen teilweise bekannt ist, dass sie die Wirksamkeit von Amphotericin und anderen Polyenantibiotika (z. B. Nystatin, Natamycin) vermindern können, ist eine solche Wechselwirkung auch für Oxiconazol nicht auszuschließen.

Hinweis:

Bei der Behandlung mit Myfungar Creme im Genital- oder Analbereich kann es wegen des Hilfsstoffes weißes Vaseline bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit solcher Kondome kommen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung des Arzneimittels in der Schwangerschaft sollte nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen, da beim Menschen keine ausreichenden Erfahrungen hierzu vorliegen. Aus allgemeiner Vorsicht sollte Oxiconazol nicht in der Frühschwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Oxiconazol in die Muttermilch übergeht. Unter diesen Umständen sollte bei einer Anwendung von Myfungar Creme die Muttermilch während der Behandlung sowie für 2 Tage danach verworfen werden.

Fertilität

Oxiconazol zeigte bei Ratten nach oralen Dosen von 50 mg/kg KG/Tag keine Beeinflussung des Reproduktionsvermögens oder der Fertilität (s. Abschnitt 5.3).

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

Nicht zutreffend.

4.8. Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Kontaktallergien wurden beobachtet, sind aber selten.

Gelegentlich kann es zu Hautreizungen (z. B. Rötungen) mit leichtem Brennen oder verstärktem Juckreiz kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn. Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Systemische Intoxikationen nach lokaler Anwendung sind bislang nicht bekannt geworden und sind auf Grund der geringen dermalen Resorption nicht zu erwarten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Azol-Antimykotikum zur topischen Anwendung

ATC-Code: D01AC11

Oxiconazolnitrat, der Wirkstoff von Myfungar, ist ein Breitspektrum-Antimykotikum aus der Azol-Gruppe. Oxiconazol wirkt je nach vorhandener Wirkstoffkonzentration fungistatisch oder fungizid. Das Wirkungsspektrum umfasst alle wichtigen humanpathogenen Erreger von Dermatomykosen, wie Dermatophyten, Hefepilze bzw. hefeähnliche Pilze sowie einige Schimmelpilze.

Des Weiteren ist Oxiconazol aktiv gegenüber grampositiven Bakterien (z. B. Staphylokokken, Streptokokken). Auch Strahlenpilze (Nocardia- und Streptomyces-Arten) sind sensibel. Primäre Resistenzen (geprüft wurden Dermatophyten und Hefen) wurden vereinzelt beobachtet.

Der antimykotische Effekt von Oxiconazol ist nach derzeitiger Kenntnis v.a. auf eine Hemmung der Ergosterol-Biosynthese aus Lanosterol (Unterdrückung der oxidativen Demethylierung in Position 14 im Lanosterol-Molekül) zurückzuführen. Dabei wird ein Cytochrom-P450-abhängiges Enzymsystem blockiert, das 24-Methylen-dihydrolanosterol in 14-Desmethylsterol (die beiden Zwischenstufen zwischen Lanosterol und Ergosterol) umwandelt.

Die Affinität der Azole zu den Cytochrom-P450-Systemen der Pilzzellen ist im Gegensatz zu denen der Säugetierzellen sehr hoch. Da Ergosterin ein essentieller Bestandteil der Zellmembran von Pilzen ist, kommt es unter Einfluss von Oxiconazol mit einer Verzögerung, die auf den Verbrauch des zytoplasmatischen Ergosterins der Pilzelle zurückzuführen

ist, zu starken Veränderungen der Membranzusammensetzung und -eigenschaften. Die damit verbundenen Störungen der Membranpermeabilität und Auflösungserscheinungen der Membran führen schließlich zur Zell-Lyse. Ferner interferieren Azole in fungistatischen Konzentrationen mit mitochondrialen und peroxisomalen Enzymen. Als Folge wird eine toxische Erhöhung der Hydrogenperoxid-Konzentration diskutiert; dieses soll ebenfalls zum Zelltod beitragen („Hydrogenperoxid-Autodigestion“). In *in vitro*-Studien konnte gezeigt werden, dass Azol-Antimykotika in sehr hohen Dosen auch die Synthese von Cholesterin hemmen. Die klinische Bedeutung dieses experimentellen Befundes ist unklar.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei topischer Anwendung ist auch unter ungünstigen Bedingungen (Hautläsion, Okklusivverband) nicht mit einer nennenswerten systemischen Verfügbarkeit zu rechnen. Nach Applikation von 150 mg einer 1%igen Creme mit Oxiconazol auf 50 cm² große, gesunde Hautareale von Probanden wurden nach 8stündiger Einwirkung deutlich weniger als 1% des applizierten Wirkstoffs resorbiert. Dabei wurden maximale Plasmakonzentrationen von 0,3 µg/l gefunden.

In der gesunden Haut nimmt die Konzentration von Oxiconazol, das zuvor in Form der Creme aufgetragen wurde, von der Epidermis - primär von der Hornschicht, in der Gewebekonzentrationen von ca. 1 mg/ml (Creme) bzw. 3 mg/ml (Lösung) gemessen worden sind - über das Korium (Dermis, mit Gewebekonzentrationen von 1 bis 15 µg/ml) zur Subkutis (mit Gewebekonzentrationen um ca. 0,3 µg/ml) stark ab. Dabei scheint die Penetration in tiefer gelegene Hautschichten bei Gebrauch der Creme besser zu verlaufen als nach Anwendung einer Lösung. Oxiconazol lässt sich auch im Nagelkeratin nachweisen. Erreichbare Konzentrationen: Nagelplatte: 50 µg/ml [ventral] bis 1500 µg/ml [dorsal], Nagelbett: 80 µg/ml.

Die in der Haut bzw. im Nagel gemessenen Konzentrationen liegen im mikrobiologisch wirksamen Bereich. Die Hautverweildauer von Oxiconazol aus der Creme liegt bei 72 bis 96 Stunden (tierexperimentell ermittelt). Die geringe Menge von Oxiconazol, die resorbiert wird, wird beim Menschen - im Gegensatz zum Tier (Ratte, Kaninchen, Hund), bei dem die Elimination vorzugsweise mit der Galle über die Fäces erfolgt - hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Dort ist neben unverändertem Wirkstoff als Hauptausscheidungsprodukt auch metabolisierte Substanz (23 Metabolite) nachzuweisen. Die Serumhalbwertszeit von systemisch verabreichtem Wirkstoff liegt bei 30 bis 36 Stunden (Ratte).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Oxiconazol zeichnet sich durch eine sehr niedrige akute Toxizität aus. Bei der Maus beträgt die LD₅₀ nach oraler Gabe

3850 mg/kg KG. Nach 5maliger Applikation lag die LD₅₀ bei 1500 mg/kg KG. Die intravenöse Verabreichung ergibt bei Mäusen und Ratten LD₅₀-Werte zwischen 43,5 und 47,5 mg/kg KG.

Subakute und chronische Toxizität

Oxiconazol ist bei dermalen Anwendung (Hund und Kaninchen) und oraler Applikation (Hund und Ratte) sehr gut verträglich (Dosierung 5 – 250 mg/kg KG täglich p.o., Verabreichungsdauer bis zu 13 Wochen).

In Untersuchungen am Meerschweinchen wurden weder phototoxische noch photosensibilisierende Eigenschaften festgestellt. Die Prüfung auf Hautverträglichkeit der Creme erfolgte in einem 24-Stunden-Patch-Test an 35 Probanden. Bei keiner Versuchsperson wurden nach 24 Stunden sowie in einer einen Tag später erfolgten Nachuntersuchung Reizerscheinungen auf der Haut beobachtet. Die Prüfung auf allergisierende Wirkung der Creme erbrachte an dem gleichen Probandenkollektiv in einem 48-Stunden-Patch-Test, der in 48stündigen Intervallen 10mal wiederholt wurde und an den sich nach 14-tägiger Pause 10 weitere Pflasterapplikationen anschlossen, bei 33 Probanden keine Hinweise auf hautreizende oder allergisierende Eigenschaften. Bei zwei Probanden wurden Hautirritationen festgestellt, wobei sich nach Nachuntersuchung bei einer Person möglicherweise eine schwache Sensibilisierung gegen Oxiconazol (oder gegen den Hilfsstoff Propylenglykol) herausgebildet hatte.

Genotoxizität und cancerogenes Potential

Die vorliegenden *in vitro*-Assays mit *Salmonella typhimurium* (5 verschiedene Stämme) zur Testung des mutagenen Risikos der Substanz verliefen negativ, sind jedoch für eine abschließende Bewertung nicht ausreichend. Für einige Bakterienstämme erwies sich Oxiconazol in einer Konzentration von 100 µg/ Platte als toxisch. Studien zur Kanzerogenität von Oxiconazol liegen bislang nicht vor.

Reproduktionstoxikologie

Oxiconazol zeigte bei Ratten und Kaninchen bei oralen Dosen von 150 bzw. 100 mg/kg KG/Tag keine teratogenen Wirkungen. Bei der Ratte wurden ab 50 mg/kg Retardierungen (Verminderung der Skelettossifikation) beobachtet. Sowohl bei Beendigung der Behandlung ca. eine Woche vor dem Geburtstermin als auch bei einer Behandlung um den Geburtstermin wurde eine Verlängerung der Tragzeit festgestellt, und es trat Dystokie auf, die zu einer vermehrten perinatalen Mortalität führte. Die postnatale Entwicklung sowie Fertilität und Reproduktionsvermögen bei Ratten wurden nicht beeinflusst.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Weißes Vaseline, Stearylalkohol (Ph. Eur.), Propylenglycol, Polysorbat 60, Cetylalkohol (Ph. Eur.), Benzoesäure, gereinigtes Wasser.

6.2. Inkompatibilitäten

Keine bekannt.
Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, dürfen diese Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch der Tube:
6 Monate

6.4. Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Schraubverschluss zu 20 g Creme

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Almirall Hermal GmbH
Geschäftsbereich Taurus Pharma
Scholtzstraße 3
D-21465 Reinbek
Telefon: 040/72704-0
Telefax: 040/7229296
info@almirall.de

8. Zulassungsnummer

3847.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Zulassung erteilt: 26.04.1984
Letztmals verlängert: 27.04.2004

10. Stand der Information

Januar 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig