

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fungizid-ratiopharm® Kombipackung
(Vaginaltabletten und Creme)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fungizid-ratiopharm® (Vaginaltabletten)
Jede Vaginaltablette enthält 200 mg Clotrimazol.

Fungizid-ratiopharm® (Creme)
1 g Creme enthält 10 mg Clotrimazol.
Sonstiger Bestandteil: Cetylstearylalkohol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Fungizid-ratiopharm® (Vaginaltabletten)
Vaginaltablette
Weiße, längliche Vaginaltablette.

Fungizid-ratiopharm® (Creme)
Creme
Weiße Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Infektiöser Ausfluss, verursacht durch Hefepilze; Entzündungen der Scheide und der Schamlippen (Candida vulvitis) durch Pilze – meist Candida – sowie Superinfektionen mit Clotrimazol-empfindlichen Bakterien.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Fungizid-ratiopharm® (Vaginaltabletten)
1-mal täglich an 3 aufeinander folgenden Tagen 1 Vaginaltablette in die Vagina einführen.

Fungizid-ratiopharm® (Creme)
Äußerlich wird die Creme zusätzlich 2–3-mal täglich dünn auf die erkrankten Hautstellen im Anogenitalbereich aufgetragen.

Art der Anwendung

Fungizid-ratiopharm® (Vaginaltabletten)
Vaginaltablette abends in Rückenlage bei leicht angezogenen Beinen mit Hilfe des Applikators möglichst tief in die Vagina einführen (siehe Packungsbeilage).

Fungizid-ratiopharm® (Creme)
Creme dünn auf die erkrankten Hautstellen auftragen.

Die Behandlung sollte zweckmäßigerweise 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.

Während der Schwangerschaft sollte die Anwendung der Vaginaltabletten ohne Applikator erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Zur Vermeidung einer Reinfektion sollte gleichzeitig der Partner ärztlich untersucht und ggf. auch lokal behandelt werden.

Dauer der Anwendung

Hinweis:

In der Selbstmedikation wird die Behandlung von intravaginalen Pilzinfektionen mit **Fungizid-ratiopharm® Kombipackung** ohne Rücksprache mit dem Arzt auf 3 Tage beschränkt.

Im Allgemeinen ist bei einer Scheidenentzündung, verursacht insbesondere durch Pilze, eine 3-Tage-Behandlung ausreichend. Falls erforderlich, kann eine 2. Behandlung über 3 Tage durchgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Clotrimazol oder einen der sonstigen Bestandteile.

Fungizid-ratiopharm® (Creme) darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Cetylstearylalkohol.

Für die Selbstmedikation bei Genital-/Vaginalmykosen der Frau

Die Arzneimittel in der **Fungizid-ratiopharm® Kombipackung** dürfen in den folgenden Fällen nicht in der Selbstmedikation, sondern nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden:

- in der Schwangerschaft (besondere Vorsicht ist geboten bei der vaginalen Anwendung in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft); wenn eine Behandlung während der Schwangerschaft unerlässlich ist, sollte die Behandlung nur nach Anweisung des Arztes erfolgen und ohne Applikator durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2)
- bei erstmaligem Auftreten der Erkrankung
- wenn die Erkrankung häufiger als 4-mal im Verlauf der vergangenen 12 Monate aufgetreten ist
- bei Patientinnen unter 18 Jahren, da für diese Altersgruppe keine entsprechenden Untersuchungen vorliegen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fungizid-ratiopharm® (Creme)
Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Clotrimazol kann die Wirksamkeit von Amphoterizin und anderen Polyantibiotika (wie Nystatin und Natamycin) vermindern.

Bei bestimmungsgemäßer topischer, auch vaginal lokaler Anwendung von Clotrimazol sind keine weiteren Wechselwirkungen bekannt und aufgrund der geringen Resorption von Clotrimazol auch nicht zu erwarten.

Hinweis für **Fungizid-ratiopharm®** (Creme): Bei gleichzeitiger Anwendung von **Fungizid-ratiopharm®** (Creme) und Latexprodukten (z. B. Kondome, Diaphragmen) kann es wegen der enthaltenen sonstigen Bestandteile in **Fungizid-ratiopharm®** (Creme) (insbesondere Stearate) zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Be-

einträchtigung der Sicherheit der jeweiligen Latexprodukte kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Als Ergebnis einer epidemiologischen Studie an Schwangeren ergibt sich der begründete Verdacht, dass Clotrimazol (Imidazole) bei vaginaler Anwendung im 1. Trimester der Schwangerschaft eine Steigerung der Abortrate hervorrufen kann. Entsprechende Untersuchungen für das 2. und 3. Trimester liegen nicht vor. Die Anwendung von Clotrimazol sollte daher mit der gebotenen Vorsicht erfolgen. Ergebnisse von epidemiologischen Studien zeigen kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen generell oder für spezifische Anomalien.

Wenn eine Behandlung mit **Fungizid-ratiopharm®** während der Schwangerschaft unerlässlich ist, sollte die Behandlung ohne Applikator durchgeführt werden bzw. durch den Arzt erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Es liegen keine Studien über den Effekt dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit vor.

4.8 Nebenwirkungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautirritationen mit Rötung, Stechen und Brennen.

Fungizid-ratiopharm® (Creme)

Bei Überempfindlichkeit gegen Cetylstearylalkohol können allergische Hautreaktionen auftreten.

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

Berichte über Vergiftungsfälle mit Clotrimazol liegen nicht vor. Es existiert kein spezielles Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Imidazol-Derivate/Breitspektrum-Antimykotika
ATC-Code G01AF02

Im Wirkungstyp ist Clotrimazol primär fungistatisch.

Der antimykotische Effekt von Clotrimazol ist nach derzeitigem Kenntnisstand auf eine Hemmung der Ergosterinbiosynthese zurückzuführen. Da Ergosterin ein essentieller Bestandteil der Zellmembran von Pilzen ist, kommt es unter Einfluss von Clotrimazol mit einer Verzögerung, die auf den Verbrauch von zytoplasmatischem Ergosterin 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 fungistatischen Konzentrationen mit mitochondrialen und peroxisomalen Enzymen. Als Folge kommt es zu einer toxischen Erhöhung der Hydrogenperoxid-Konzentrationen, was wahrscheinlich zum Zelltod beiträgt („Hydrogenperoxid-Autodigestion“).

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.

Neben seiner antimykotischen Wirkung hemmt Clotrimazol in vitro die Vermehrung von Corynebakterien und Gram-positiven Kokken – mit Ausnahme von 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 vaginalen Applikation zeigten, 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 den Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**• Akute Toxizität**

Die akute orale Toxizität von Clotrimazol (LD₅₀) liegt bei Nagern zwischen 500 und 900 mg/kg KG, bei Kaninchen, Katzen und Hunden konnten aufgrund von Erbrechen der Prüfsubstanz ab 100 mg/kg KG letale Dosen nicht untersucht werden.

• Subakute/Subchronische Toxizität

Bei subakuter dermalen Verabreichung an Kaninchen und vaginalen Gabe von Wirkstoffdosen bis 500 mg an Hunde 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 der 1%igen Clotrimazol-Lösung auf Reizwirkung am Auge bei Kaninchen verlief ebenfalls schädigungslos.

Bei Studien zur subakuten bzw. subchronischen Toxizität (bis zu 13 Wochen) mit oralen Dosen von bis zu 200 mg/kg KG an Hunden und Ratten 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.

• Chronische Toxizität

Die längerfristige Verabreichung hoher oraler Dosen 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 Hepatozyten (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 Hepatozyten auf). Diese funktionelle Hypertrophie ist nach Therapieende 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 dem Absetzen der Therapie reversibel, halten jedoch länger an als die Leberveränderungen.

• Mutagenität

Mögliche mutagene Eigenschaften wurden im Dominant-Letal-Test sowie bei zytologischen Untersuchungen an Spermatogonien von Hamstern mit applizierten Dosierungen von 100 mg/kg KG ausgeschlossen.

• Kanzerogenität

Im Rahmen von Untersuchungen zur chronischen Toxizität an der Ratte mit oralen Dosen von 10, 25, 50 und 150 mg Clotrimazol/kg KG täglich über bis zu 78 Wochen

ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

• Reproduktionstoxizität

Die experimentellen Studien an Mäusen, Ratten und Kaninchen erbrachten keine Hinweise auf eine embryotoxische Wirkung von Clotrimazol nach vaginaler und oraler Applikation des Wirkstoffs. Fertilitätsuntersuchungen an der Ratte mit Dosierungen bis zu 50 mg/kg KG oral ergaben keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fruchtbarkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Fungizid-ratiopharm® (Vaginaltabletten)
Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Adipinsäure, Natriumhydrogencarbonat, Copovidon, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Polysorbat 80.

Fungizid-ratiopharm® (Creme)
Octyldodecanol (Ph. Eur.), Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.), Alkyl(C₁₄–C₁₈)(dodecanoat, tetradecanoat, palmitat, =stearat), Sorbitanstearat, Polysorbat 60, Benzylalkohol, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fungizid-ratiopharm® (Vaginaltabletten)
3 Jahre

Fungizid-ratiopharm® (Creme)
2 Jahre
Nach Anbruch der Tube 12 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kombipackung mit 3 Vaginaltabletten zu 200 mg Clotrimazol mit Applikator und 20 g Creme

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

56603.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
7. April 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt