

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mykofungin® 3, 200 mg Vaginaltabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginaltablette enthält 200 mg Clotrimazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginaltablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ausfluss, bedingt durch Pilze (meist Candida); Entzündung der Scheide durch Pilze, Superinfektionen mit Clotrimazol-empfindlichen Bakterien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

1-mal täglich wird abends 1 Vaginaltablette möglichst tief in die Scheide eingeführt.

Im Allgemeinen ist bei einer Scheidenentzündung, verursacht insbesondere durch Hefepilze, eine 3-tägige Behandlung mit Mykofungin 3 Vaginaltabletten ausreichend. Falls erforderlich, kann die Behandlung wiederholt werden.

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

Während und bis zwei Tage nach der Behandlung sollte nur mit Kondom geschützter Geschlechtsverkehr stattfinden.

Bei den Vaginaltabletten ist der Applikator zum mehrmaligen Gebrauch bestimmt; die Patientinnen sollten auf die entsprechende sorgfältige Reinigung hingewiesen werden. Bei nachgewiesener Hefepilzerkrankung in der Scheide sollte besonders in den letzten 4–6 Wochen der Schwangerschaft auf eine Sanierung der Geburtswege unter ärztlicher Kontrolle geachtet werden. Wenn eine Behandlung während der Schwangerschaft unerlässlich ist, sollte die Behandlung hier

nur mit den Vaginaltabletten ohne Applikator erfolgen. Um das Risiko einer aufsteigenden Infektion zu reduzieren, muss die Patientin darüber aufgeklärt werden, dass vor dem Einführen der Vaginaltablette die Hände gründlich gewaschen werden müssen. Bei Problempatientinnen sollte die Therapie durch den Arzt durchgeführt werden. Bei einer Behandlung mit dem Applikator während der Schwangerschaft besteht die Möglichkeit, dass die Fruchtblase bzw. das Ungeborene verletzt 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 mit dafür geeigneten Anwendungsformen erfolgen. Zur Vermeidung einer möglichen Reinfektion sollte daher gleichzeitig der Partner ärztlich untersucht werden.

Hinweis

Die Patientinnen sollten auf die korrekte Anwendung der Applikatoren hingewiesen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Vaginaltabletten sollten im ersten Drittel der Schwangerschaft nur unter besonderer Vorsicht und unter vorheriger Berücksichtigung alternativer Therapeutika angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Bei einer Behandlung mit dem Applikator während der Schwangerschaft besteht die Möglichkeit, dass die Fruchtblase bzw. das Ungeborene verletzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Clotrimazol vermindert die Wirksamkeit von Amphotericin und anderen Polyenantimykotika.

tika (z. B. Nystatin, Natamycin). Möglicherweise kann Dexamethason in hohen Dosen die Wirksamkeit von Clotrimazol abschwächen.

Hinweis:

Bei gleichzeitiger Anwendung der Vaginaltabletten 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. Der Effekt ist vorübergehend und tritt nur während der Behandlung auf.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Vaginaltabletten sollten im ersten Drittel der Schwangerschaft nur unter besonderer Vorsicht und unter vorheriger Berücksichtigung alternativer Therapeutika angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.4).

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

Es liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

Organsystemklasse (MedDRA)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Immunsystems			Kontaktallergien (allerg. Reakt. auf der Haut); generalisierte allergische Reaktionen (mit Atemnot, behandlungsbedürftigem Blutdruckabfall bis hin zu Bewusstseinsstörungen sowie Übelkeit und Durchfall)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen (z. B. Brennen, Stechen)	Hauterscheinungen wie Erytheme, Ausschläge, Bläschenbildung, Schälung, Pruritus, Urtikaria sowie Ödeme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Leichtes Brennen in der Scheide, leichte Reizerscheinungen an den Schamlippen, wird der Sexualpartner mitbehandelt: Reizungen am Penis oder in der Harnröhre		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Krämpfe im Bauchraum, vermehrtes Wasserlassen

Mykofungin® 3

200 mg Vaginaltabletten

4.9 Überdosierung

Keine bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antinfektiva und Antiseptika, exkl. Kombinationen mit Corticosteroiden/Imidazol-Derivat
 ATC-Code: G01AF02

Der Wirkungstyp von Clotrimazol, einem Chlor-substituierten Triphenylmethylimidazol aus der Klasse der sog. „Imidazol-Antimykotika“, ist primär fungistatisch, in hohen Konzentrationen auch fungizid. Clotrimazol wirkt nur auf proliferierende Pilze. Über die antimykotische Wirkung hinaus besitzt Clotrimazol *in vitro* eine antibakterielle Wirkung (u.a. gegen grampositive Staphylo- und Streptokokken) sowie einen trichomonaziden (gegen *Trichomonas vaginalis*) und amöbiziden (gegen *Naegleria fowleri*) Effekt. Clotrimazol ist ein Breitspektrum-Antimykotikum, dessen Wirksamkeit sich auf den größten Teil der humanpathogenen Pilze erstreckt. Die Wirksamkeit ist hoch; Resistenzen unter Clotrimazol wurden bislang nur unter speziellen experimentellen *in vitro*-Bedingungen beobachtet.

Eine Kreuzresistenz mit Amphotericin, Flucytosin, Griseofulvin und Nystatin besteht nicht.

Der antimykotische Effekt von Clotrimazol ist nach derzeitiger Kenntnis v. a. auf eine Hemmung der Ergosterol-Biosynthese aus Lanosterol zurückzuführen. Dabei werden Enzyme blockiert, die 24-Methylenldihydrolanosterol in 14-Desmethylsterol (die beiden Zwischenstufen zwischen Lanosterol und Ergosterol) umwandeln. Da Ergosterin ein essenzieller 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 verbundenen Störungen der Membranpermeabilität und Auflösungserscheinungen der Membran führen 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“). In *in vitro*-Studien konnte gezeigt werden, dass Clotrimazol in sehr hohen Dosen auch die Synthese von Cholesterin hemmt. Die klinische Bedeutung dieses experimentellen Befundes ist unklar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei topischer Applikation ist auch unter ungünstigen Bedingungen (Hautläsionen, Okklusivverband) mit einer nennenswerten systemischen Verfügbarkeit nicht zu rechnen.

In der Haut nimmt die Konzentration von Clotrimazol nach Applikation von speziellen Salbengrundlagen von der Epidermis (insbesondere Hornschicht, hier wurden Gewebekonzentrationen von etwa 1 mg/ml ge-

messen) über das Korium (Dermis, mit Gewebekonzentrationen von 2 bis 30 mg/ml) zur Subkutis (Gewebekonzentrationen kleiner als 0,1 mg/ml) stark ab. Dabei werden auch 6 Stunden nach der Applikation dieser speziellen Zubereitung in der Epidermis mikrobiologisch ausreichende Konzentrationen erreicht oder überschritten.

Nach vaginaler Applikation liegt die systemische Verfügbarkeit von Clotrimazol bei etwa 3–10 %. Fungizide Konzentrationen können dort für mehr als 3 Tage nach Applikation erhalten bleiben. Die Plasmaeiweißbindung der geringen Menge, die resorbiert wird, beträgt ca. 98 %. Die Substanz wird praktisch vollständig metabolisiert und in mikrobiologisch unwirksamer Form renal und faecal eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Daten zur topischen Verträglichkeit

Die Verträglichkeitsuntersuchung von Clotrimazol wurde mit Creme (1 % Clotrimazol in handelsüblicher Grundlage, O/W-Emulsion) und mit Lösung (1 % Clotrimazol in Polyethylenglykol 400) am Albinokaninchen durchgeführt. Beobachtet wurden die primäre Reizwirkung sowie die Verträglichkeit bei länger dauernder Anwendung. Die intakte Kaninchenhaut zeigte keinerlei Reizwirkung. Ödembildung wurde auch bei der sakrifizierten Haut nicht festgestellt.

Intravaginale Applikationsformen: Die Untersuchungen wurden mit Vaginaltabletten (100 mg Clotrimazol) durchgeführt. Beim Hund und beim Affen ergaben die Untersuchungen der Vaginalschleimhaut nach 1, 4 und 24 Stunden nach Applikation keine lokalen Unverträglichkeiten. Wiederholte Anwendung bei Hunden und Affen: Die Vaginalschleimhaut wurde innerhalb des Anwendungszeitraums und nach dem 14. Behandlungstag untersucht. Begleitend erfolgten Serumuntersuchungen. Die lokale Verträglichkeit war gut. Histologische Untersuchungen zeigten keine pathologischen Befunde. Merkliche Serumkonzentrationen wurden nicht festgestellt.

b) Daten zur systemischen Verträglichkeit

Akute Toxizität

Die akute Toxizität, ausgedrückt als LD₅₀, beträgt bei Mäusen und Ratten 700 bis 900 mg/kg KG (oral), Kaninchen 1000 bis 2000 mg/kg KG, Katzen und Hunde 1000 bzw. 2000 mg/kg KG (oral); hier konnte die LD₅₀ wegen der starken Emesis nur näherungsweise bestimmt werden.

Chronische Toxizität

Die längerfristige Verabreichung hoher oraler Dosen an Ratten, Hunde und Affen verursachte Veränderungen an Leber und Nebennieren. Es kam zu einer dosisabhängigen Leberhypertrophie (Zellhypertrophie und Zunahme des Gesamtgewichts) auf Grund 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 auf Grund 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 Absetzen der Therapie reversibel, halten jedoch länger an als die Leberveränderungen.

Karzinogenes und mutagenes Potenzial

Im Rahmen der chronischen Toxizitätsversuche ergaben sich keine Hinweise auf Kanzerogenität.

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

Reproduktionstoxikologie

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

Lactose-Monohydrat
 Vorverkleisterte Stärke (Maisstärke)
 Adipinsäure
 Natriumhydrogencarbonat
 Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (Aluminium-/PVC-Folie)

Applikator

Packungen mit 3 Vaginaltabletten zu 200 mg Clotrimazol

Packungen mit 6 Vaginaltabletten zu 200 mg Clotrimazol

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
 Münchener Straße 15
 06796 Brehna
 Tel.: 034954/247-0
 Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

13208.01.00

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

08. Juni 1989/26. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

10.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt