

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Warimazol Vag 1%, Vaginalcreme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Vaginalcreme enthält 10 mg Clotrimazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält Cetylstearylalkohol (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalcreme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Entzündung der Scheide und Ausfluss durch Pilze - meist Candida – sowie Superinfektionen mit Clotrimazol-empfindlichen Bakterien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1-mal täglich wird abends mit dem Applikator 1 Füllung (ca. 5 g) Vaginalcreme möglichst tief in die Scheide eingeführt.

Im Allgemeinen ist bei einer Scheidenentzündung, verursacht insbesondere durch Hefepilze, eine 6-tägige Behandlung mit Warimazol Vag 1% ausreichend. Falls erforderlich, kann die Behandlung wiederholt werden.

Art der Anwendung

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.

Für jede Anwendung der Vaginalcreme ist ein neuer Applikator zu verwenden.

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.

Die Vaginalcremes sollten in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, da diese ohne Applikator nicht anwendbar sind. 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 Vaginalcremes 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.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Clotrimazol vermindert die Wirksamkeit von Amphotericin und anderen Polyenantimykotika (z. B. Nystatin, Natamycin). Möglicherweise kann Dexamethason in hohen Dosen die Wirksamkeit von Clotrimazol abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Vaginaltabletten und die Vaginalcremes 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen der Haut

Gelegentlich kann es zu Hautreaktionen (z. B. Brennen, Stechen) kommen. In seltenen Fällen können Hauterscheinungen wie Erytheme, Ausschläge, Bläschenbildung, Schälung, Pruritus, Urtikaria sowie Ödeme auftreten.

Erkrankungen des Immunsystems

Kontaktallergien wurden beobachtet, sind aber sehr selten. Bei Überempfindlichkeit gegen Clotrimazol oder einen der Hilfsstoffe können allergische Reaktionen auf der Haut auftreten.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane

In der Scheide der Frau kann gelegentlich ein leichtes Brennen auftreten.

An den Schamlippen der Frau kann es gelegentlich zu leichten Reizerscheinungen kommen. Wird der Sexualpartner mitbehandelt, können bei ihm Reizungen am Penis oder in der Harnröhre auftreten.

Weitere Nebenwirkungen

Sehr selten wurde bei Frauen über Krämpfe im Bauchbereich und über vermehrtes Wasserlassen berichtet.

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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Keine bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Imidazol-Derivat
Breitspektrum-Antimykotikum zur topischen Anwendung

ATC-Code: G01AF02

Der Wirkungstyp von Clotrimazol, einem Chlor-substituierten Triphenyl-methylimidazol 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 Methylendihydrolanosterol 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 Pilzzelle 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 gemessen) 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 Polyethylenglycol 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. Merkbliche 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 Hunden 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 Hepatocyten 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

Sorbitanstearat
Polysorbat 60
Synthetischer Walrat
Cetylstearylalkohol
Benzylalkohol
2-Octyl-1-dodecanol
Gereinigtes Wasser

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

Aluminiumtube mit 35 g Vaginalcreme (1% Clotrimazol) und 6 Applikatoren

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

WALTER RITTER GmbH + Co. KG
Spaldingstraße 110 B
20097 Hamburg
Telefon: (040) 236996-0
Telefax: (040) 236996-33
E-mail: Info@walterritter.com

Mitvertreiber:

SANAVITA Pharmaceuticals GmbH
Spaldingstraße 110 B
20097 Hamburg
Telefon: 040 / 7308853-0
Telefax: 040 / 7308853-55
info@sanavita.net

8. ZULASSUNGSNUMMER

10828.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.10.1989 / 03.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig