

sp.zn.: sukls154722/2012, sukls154723/2012

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CANDIBENE 100 mg

CANDIBENE 200 mg

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Clotrimazolum 100 nebo 200 mg v jedné vaginální tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální tablety.

Popis přípravku: bílé podlouhlé bikonvexní vaginální tablety, u 100 mg tablet na jedné straně vyraženo "CL".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Candibene je širokospektré antimykotikum, které se používá k léčbě gynekologických zánětů způsobených houbovitými mikroorganismy, kvasinkami, plísněmi především rodu Candida. Navíc působí proti *Trichomonas vaginalis*, a dále infekcím pochvy způsobenými grampozitivními mikroby, především streptokoky a stafylokoky, a gramnegativními mikroby (*Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*).

Přípravek je určen pro ženy a dívky od 12 let.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Candibene 100 mg 1 vaginální tabletu denně po dobu 6-12 dní, Candibene 200 mg 1 vaginální tabletu denně po dobu 3-12 dní zavést hluboko do pochvy.

Způsob podání

Vaginální tablety se zavádějí večer pomocí aplikátoru v poloze na zádech a s lehce pokrčenými koleny co nehlouběji do pochvy.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na klotrimazol nebo na další složky přípravku.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při prokázané infekci *Trichomonas vaginalis* je nutná současná léčba perorálně podávanými antibiotiky, a to i u sexuálního partnera. Sexuální partner by měl také podstoupit místní léčbu, a to nejen když má příznaky infekce, např. svědění, zánět. Léčba obou sexuálních partnerů předchází vzniku možné opakované infekce (reinfekce).

Léčba nemá být prováděna těsně před menstruací nebo během menstruace.

Candibene může snížit bezpečnost některých antikoncepčních metod, např. při užití spermicidních vaginálních přípravků, kondomu nebo pesaru. Tento vliv je dočasný a trvá pouze v době léčby.

Současná léčba sexuálních partnerů s použitím místní aplikace klotrimazolu je pro zvládnutí onemocnění nezbytná.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klotrimazol může snižovat účinek amfotericinu a místně podávaných antimykotických přípravků, zejména antibiotik polyenové řady (nystatinu a natamycinu).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přestože klinická šetření neprokázala škodlivý vliv používání tohoto přípravku během těhotenství a kojení, musí o použití v prvních 3 měsících těhotenství rozhodnout lékař.

Candibene lze použít k sanaci porodních cest v posledních 4-6 týdnech těhotenství.

V době těhotenství je nutno zavádět tabletu bez užití aplikátoru!

Používání v období druhého a třetího trimestru nevedlo k negativním vlivům na plod.

V průběhu studií na potkaních samicích, jimž byl klotrimazol podáván intravaginálně v dávce větší než 100 mg/kg/den, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Kojení

Zatím se nesledovalo, zda po místním použití u kojících žen dochází k prostupu přípravku do mateřského mléka. Kojící ženy by proto měly přípravek používat pouze ze zvlášť závažných důvodů.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Candibene nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Přípravek je obvykle dobře snášen. Ojedinele se mohou v místě aplikace vyskytnout alergické reakce, jako pruritus, zarudnutí, bolestivost a edém sliznice pochvy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Vzhledem ke špatnému vstřebávání (3-10 %) při místním podání je předávkování nepravděpodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gynekologika, ATC kód: G01AF02.

Klotrimazol je derivát imidazolu. Působí primárně jako fungistatikum.

Antimykotický účinek klotrimazolu podle současných znalostí spočívá v tlumení biosyntézy ergosterolu. Protože ergosterol je esenciální součástí buněčných membrán plísňí, dochází vlivem klotrimazolu, se zpožděním daným spotřebou cytoplazmatického ergosterolu, ke značným změnám složení a vlastností membrán. S tím spojená porucha permeability membrán vede k lýzi buněk.

Ve fungistatických koncentracích klotrimazol dále interferuje s mitochondriálními a perixosomálními enzymy. Následkem je toxické zvýšení koncentrací hydrogenperoxidáz, což pravděpodobně urychluje zánik buněk.

Klotrimazol vykazuje in vitro a in vivo široké antimykotické spektrum, které zahrnuje dermatofyty, kvasinky, plísňě a dimorfní plísňě. Při vhodných podmínkách testů se hodnoty MIC u těchto plísňí pohybuji v rozsahu od méně než 0,062 do 4(-8) µg/ml.

In vitro působí na řadu mikroorganismů způsobujících kožní onemocnění:

- mikroorganismy vyvolávající dermatofytické infekce (Epidermophyton floccosum, Microsporum sp., Trichophyton sp.);
- kvasinky a plísňě (Candida sp., Cryptococcus neoformans, Torulosis sp., Aspergillus sp., Cladosporium sp., Madurella sp.);
- bičíkovci (Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum);
- Actinomycetes a Nocardia;
- Trichomonas vaginalis.

Mimo svůj antimykotický účinek tlumí klotrimazol in vitro rozmnožování korynebakterií a grampozitivních koků, s výjimkou enterokoků, v koncentracích od 0,5-10 µg/ml a v koncentracích 100 µg/ml působí trichomonacidně.

Rezistence na klotrimazol je vzácná; primárně rezistentní varianty citlivých druhů jsou velmi vzácné, sekundární vznik rezistence byl za léčebných podmínek pozorován jen zcela ojediněle.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Farmakokinetická šetření po dermální a vaginální aplikaci ukázala, že absorpce klotrimazolu je menší než 2 %, respektive 3-10 %, dávky.

Metabolismus

Po absorpci se klotrimazol metabolizuje oxidací a desaminací imidazolového kruhu na neaktivní metabolit 2-chlorofenyl-4-hydroxyfenyl-fenylometan. Z 50 % se váže na plazmatické bílkoviny, Maximální plazmatická koncentrace je dosažena za 2-6 hodin a je nižší než 10 ng/ml.

Eliminace

Přípravek se vylučuje hlavně žlučí. Jen malá část se vylučuje ledvinami. Pouze 1 % přípravku je vyloučeno v nezměněné formě.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Akutní perorální toxicita klotrimazolu (LD₅₀) je u hlodavců mezi 500-900 mg/kg; u králíků, koček a psů nemohly být letální dávky v důsledku zvracení při dávkách nad 100 mg/kg zjištěny.

Subakutní/subchronická toxicita

Při subakutní dermální aplikaci králíkům a vaginální aplikaci psům v dávkách do 500 mg po dobu 3 týdnů byla zjištěna dobrá dermální a vaginální lokální tolerance. Účinná látka se prokázala jako

primárně nedráždící kůži a sliznice. Zkouška 1% roztoku klotrimazolu na iritaci oka králíka taktéž nevykázala žádné poškození.

Ve studiích subakutní, respektive subchronické toxicity (až 13 týdnů) s orálními dávkami až do 200 mg/kg u psů a potkanů byly zjištěny změny biochemického vyšetření krve podmíněné změnami jater (transaminázy, alkalické fosfatázy). Makroskopicky bylo pozorováno zvětšení jater, mikroskopicky hypertrofie jaterních buněk. Nekróza jaterních buněk nebyla pozorována. Tyto změny jsou typické pro orální aplikaci azolových antimykotik.

Chronická toxicita

Dlouhodobá aplikace vysokých orálních dávek potkanům, psům a opicím měla za následek změny na játrech a nadledvinách. Došlo k hypertrofii jater (buněčná hypertrofie a zvýšení hmotnosti), která byla závislá na dávce a spočívala v indukci mikrosomálních enzymů v hepatocytech. (Příznaky intrahepatální cholestázy nebo patologické změny nebyly u psů a opic pozorovány). Pouze u potkanů se vyskytly při dávkách pod 200 mg/kg a den na základě zvláštní citlivosti na klotrimazol degenerativní změny v hepatocytech. Tato funkční hypertrofie po ukončení podávání klotrimazolu rychle vymizí.

Ztluštění kůry nadledvin bylo podmíněno zvýšeným ukládáním tuku v retikulární a fascikulární zóně. Poškození parenchymu nebylo pozorováno. Také tyto změny jsou po ukončení aplikace klotrimazolu reverzibilní, nicméně přetrvávají déle než změny na játrech.

Mutagenita

Možné mutagenní vlastnosti byly v dominantně letálním testu a při cytologických vyšetřeních spermatogonií křečků při dávkování 100 mg/kg vyloučeny.

Kancerogenita

V rámci vyšetření chronické toxicity u potkanů s orálními dávkami 10, 25, 50 a 150 mg klotrimazolu/kg denně po dobu až 78 týdnů nebyly zjištěny žádné kancerogenní účinky.

Reprodukční toxicita

Studie na myších, potkanech a králících nevykázaly žádné embryotoxické účinky klotrimazolu ani při vaginální ani při perorální aplikaci. Ani šetření plodnosti u potkanů s dávkami až 50 mg/kg perorálně nevykázala žádný vliv na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob, kyselina adipová, hydrogenuhlíčan sodný, kopovidon, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, polysorbát 80, monohydrát laktosy.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr, plastový aplikátor v zataveném fóliovém sáčku, krabička.

Velikost balení: 6x100 mg s aplikátorem a 3x200 mg s aplikátorem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH, Ulm, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Candibene 100 mg: 54/922/92-A/C

Candibene 200 mg: 54/922/92-B/C

9. DATUM REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

30.12.1992 / 9.10.2013

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

9.10.2013