

Příloha č. 2 k rozhodnutí o změně registrace sp. zn. sukls257440/2011

## SOURHN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**CANDIBENE KRÉM**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Clotrimazolium 10 mg (1%) v 1 g krému.

Pomocné látky: cetylstearylalkohol, benzylalkohol

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Krém.

Popis přípravku: bílý homogenní krém.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Léčba:

- kožních mykóz vyvolaných dermatofyty, kvasinkami (např. různými kmeny kandid), plísněmi a.j., zvláště mykóz nohou, kůže a kožních řas,
- povrchových kandidóz,
- pityriasis versicolor.

Přípravek mohou používat dospělí, mladiství a děti od 2 let.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Nanést 2-3krát denně na postižená místa, která byla předtím opatrně umyta a osušena.

Při nanášení na postižené nehty se nehty musí napřed nakrátko ostříhat a jejich povrch se musí zdrsnit, aby účinná látka mohla dobře proniknout k ložisku infekce.

Délka léčby se řídí podle druhu, rozsahu a lokalizace postižení. Obecně by léčba neměla trvat méně než 4 týdny.

U mykóz by měla léčba pokračovat ještě 2 týdny po vymizení příznaků.

Pityriasis versicolor obvykle vyžaduje léčbu po dobu 1-3 týdnů.

Při postižení nehtů je většinou třeba prodloužit léčbu až na 3 měsíce.

#### 4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na klotrimazol nebo na další složky přípravku, zvláště cetylstearylalkohol.

#### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Žádné zvláštní údaje.

#### **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. Těhotenství a kojení**

Rozsáhlejší epidemiologické studie, které by vyloučily riziko teratogenity u člověka při místním (dermálním nebo vaginálním) podání klotrimazolu nebyly provedeny.

Proto se může Candibene krém v období těhotenství (zvláště v 1. trimestru) a při kojení používat jen se zvláštní opatrností.

Candibene krém se nesmí nanášet na prsní bradavky v období kojení.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Candibene krém nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Příležitostně může dojít k podráždění kůže se zarudnutím, pálením a řezáním.

Při přecitlivělosti na cetylstearylalkohol mohou vyskytnout alergické kožní reakce.

#### **4.9. Předávkování**

Není známo a neexistuje specifické antidotum.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika, ATC kód: D01AC01.

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, plísně a dimorfní plísně. Při vhodných podmínkách testů se hodnoty MIC u těchto plísňí pohybují 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, Microsporium sp., Trichophyton sp.),
- kvasinky a plísně (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 (LD<sub>50</sub>) 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 indukcii 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.

Ztlustění 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**

Sorbitan-stearát, polysorbát 60, cetyl-palmitát, cetylstearylalkohol, oktyldodekanol, benzylalkohol, čištěná voda.

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

2 roky.

Po prvním otevření tuby je doba použitelnosti 12 měsíců.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Zaslepená Al tuba s vnitřní ochrannou vrstvou, HDPE šroubovací uzávěr, papírová krabička

Velikost balení: 20 g nebo 50 g krému. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ratiopharm GmbH, Ulm, Německo.

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

26/953/92-S/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

29.12.1992 / 16.9. 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2.5.2012