

SOURHN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Candibene 10 mg/g krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem: cetylstearylalkohol, benzylalkohol (2 mg/100g).

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 aj., zvláště mykóz nohou, kůže a kožních řas, doplňková léčba mykózy nehtů
- povrchových kandidóz,
- pityriasis versicolor.

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

U dětí má o použití přípravku rozhodnout lékař a léčba má probíhat pod jeho dohledem.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

Délka léčby se řídí podle druhu, rozsahu a lokalizace postižení. Pro dosažení kompletního vyléčení je třeba podávání klotrimazolu neukončit po odeznění akutních zánětlivých symptomů nebo subjektivních obtíží, ale krém musí být používán ještě nejméně 2 týdny po vymizení klinických příznaků onemocnění. Obecně by léčba neměla trvat méně než 4 týdny.

U kožních mykóz a povrchových kandidóz je obvyklá délka léčby 3-4 týdny.

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

Hypersenzitivita na klotrimazol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, zvláště cetylstearylalkohol.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek nesmí být aplikován na poraněnou kůži a do očí.

Cetylstearylalkohol může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu).

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci. Benzylalkohol může způsobit mírné místní podráždění.

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

Fertilita

Studie k posouzení vlivu klotrimazolu na fertilitu nebyly u lidí provedeny. Studie u zvířat přesto nepotvrdily žádný vliv na fertilitu.

Těhotenství

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) používat jen se zvláštní opatrností.

Kojení

Nejsou dostupné údaje o používání klotrimazolu na kůži během kojení. Vzhledem k velmi nízkému systémovému vstřebání přes kůži a také minimálnímu vstřebání při perorálním použití není pravděpodobné, že by aplikací přípravku Candibene krém na kůži matky mohlo být ovlivněno kojení dítě. Candibene krém však nemá být nanášen na prsní bradavky před kojením.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou popsány dle tříd orgánových systémů dle MedDRA a dle frekvence výskytu na základě hlášení po uvedení přípravku na trh.

Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté: $\geq 1/10$, často: $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$, vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$, velmi vzácné: $< 1/10\ 000$, není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Při hypersenzitivitě na cetylstearylalkohol se mohou vzácně vyskytnout alergické kožní reakce.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

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

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Není známo. Neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro lokální aplikaci,
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 plísní, 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 plísní 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, Microsporum 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-fenylomethan. 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. Léčivá 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 perorálními 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 perorální aplikaci azolových antimykotik.

Chronická toxicita

Dlouhodobá aplikace vysokých perorálních 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.

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 perorálními 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 fertility 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 1 rok.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

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

Obsah 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. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

26/953/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29.12.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 10. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 12. 2019