

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Canifug Cremolum, 100 mg + 10mg/g, vaginaalsuposiidid + kreem.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine: klotrimasool

1 vaginaalsuposiit sisaldab 100 mg klotrimasooli.

1 g kreemi sisaldab 10 mg klotrimasooli.

INN. Clotrimazolum

Abiained: vaginaalsuposiidid ja kreem sisaldavad tsetüülstearüülalkoholi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Valge ja pikliku kujuga vaginaalsuposiit.

Valge, homogeenne kreem

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klotrimasoolile tundlike pärmseente (peamiselt *Candida Albicans*) poolt põhjustatud vaginiit ja vulviit.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vaginaalsuposiidid tupesiseseks kasutamiseks.

Kreem suguelundite piirkonnas nahale määrimiseks.

Vaginaalsuposiidid.

Kuuel järjestikusel päeval sisestage kord päevas üks vaginaalsuposiit nii sügavale tuppe kui võimalik. Eelistatult tuleks *Canifug Cremolum* vaginaalsuposiit paigaldada õhtul, selili asendis kergelt painutatud jalgadega.

Ravi pole otstarbekas läbi viia menstruatsiooni ajal, st ravi tuleb lõpetada enne menstruatsiooni algust.

Kreem

Lisaks tuleb 1...2 nädala jooksul kaks korda päevas haigestunud alale, häbemest päarakupiirkonnani, määrada õhukese kihina kreemi ja sisse hõõruda.

Üldiselt piisab 6-päevasest vaginaalsuposiidide ja 1...2-nädalasest kreemi kasutamisest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine klotrimasooli, tsetüülstearüülalkoholi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsetüülstearüülalkohol võib põhjustada lokaalset nahaärritust (nt kontaktdermatiit).

Erilisi ettevaatusabinõusid tuleks pidada silmas raseduse ajal kasutamisel, vt lõiku 4.6.

Ettevaatlik tuleb vaginaalsuposiitide kasutamisel lastel, sest kogemus on piiratud. Vajalik on hoolikas kasu-riski suhte hindamine.

Ettevaatlik tuleb olla juhul, kui samaaegselt kasutatakse deodorante või intiimhügieeni tooteid. Ravimi toime võib väheneda.

Ettevaatlik tuleb olla juhul, kui häbememokkadel ja selle ümbruses esineb samaaegselt mingi muu infektsioon.

Samaaegsel kasutamisel võib latekstoodete (nt kondoomid, pessaarid) toime ja selle tagajärjel ka usaldusväärsus väheneda.

Infektsiooni potentsiaalse kordumise vältimiseks tuleb samaaegselt uurida ja vajadusel ravida ka partnerit.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Klotrimasool vähendab amfoteritsiini ja teiste polüeenstruktuuriga antibiootikumide (nüstatiin, natamütsiin) toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ravimiga kokkupuutunud suure arvu rasedate puhul ($n = 5710$) ei ilmnenud mingeid klotrimasooli kõrvaltoimeid rasedusele ega loodete/vastsündinute tervisele. Siiski on esinenud kahtlusi, et klotrimasooli vaginaalne kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada suuremat raseduse iseenesliku katkemise riski. Praegu ei ole saadaval rohkem asjakohast epidemioloogilist teavet. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega sünnijärgsele arengule (vt punkti 5.3).

Seega võib klotrimasooli raseduse ajal kasutada, aga üksnes arsti järelevalve all. Ettevaatlik tuleb olla klotrimasooli väljakirjutamisel raseduse esimesel trimestril. Ravimit Canifug Cremolum võib kasutada raseduse viimasel 4–6 nädalal sünnitusteede puhastamiseks.

Imetamine

Imetamise ajal võib ravimit Canifug Cremolum kasutada arsti ettekirjutusel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete sageduse hindamisel kasutatakse järgmisi kategooriaid:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($\geq 1/10\,000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) võib esineda nahaärritus – põletus- ja kipitustunne või ajutine punetus.

Ülitundlikkuse korral *Canifug Cremolum* vaginaalsuposiidis või kreemis sisalduva toimeaine klotrimasooli ja abiainete suhtes võib esineda allergilisi reaktsioone.

Teadmata: Üksikjuhtudel on tekkinud erineva raskusastmega generaliseerunud ülitundlikkusreaktsioonid nahal (nt sügelus, punetus), hingamisteedes (nt hingeldushoog), vereringes (nt ravi vajav vere-rõhulangus kuni teadvushäireteni) ja seedetraktis (nt iiveldus, kõhulahtisus).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: günekoloogilised infektsioonivastased ja antiseptilised ained, imidasooli derivaat. ATC-kood: G01AF02.

Olemasolevate andmete põhjal seisneb klotrimasooli fungitsiidne toime ergosterooli biosünteesi inhibeerimises. Kuna ergosterool on seente rakumembraani oluline komponent, muutuvad rakumembraani koostis ja omadused klotrimasooli mõjul tunduvalt; muutus toimub hiline misega, mis on põhjustatud seeneraku tsütoplasmas oleva ergosterooli kasutamisest. Muutustega kaasnev rakumembraani läbitavuse halvenemine põhjustab lõpuks rakusurma. Lisaks takistab klotrimasool fungistaatilises kontsentratsioonis ka mitokondrite ja peroksisoomide ensüümide talitlust. Tulemusena tõuseb lokaalne vesinikperoksiidi tase, mis põhjustab rakusurma (“vesinikperoksiidi autolüüs”).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vaginaalsuposiit

Canifug Cremolum 100 mg vaginaalsuposiidis klotrimasooli farmakokineetiliste omaduste uurimiseks pole kvantifitseeritud uuringuid tehtud. Vaginaalsuposiidi tõhususe tõestamiseks viidatakse Canifug Cremolum, 200 mg vaginaalsuposiididele tehtud uuringule ning kuna mõlemad ravimid on abiainete koostise poolest peaaegu identsed, võib välistada erinevused toimeaine vabanemises.

Canifug Cremolum, 200 mg vaginaalsuposiidide läbiviidud kliiniliste testide põhjal võib oletada, et toimeaine vabaneb terapeutiliselt tõhusas koguses ja et imendumine on minimaalne, kuna süsteemset toimet ei täheldatud. Sellised vaatlused ühtivad farmakoloogiliste uuringutega, kus C14-tähistatud klotrimasooli imendumismäär oli vahemikus 3...10%. Saadud kõrgeimad ravimi kontsentratsioonid plasmas olid <10 ng/ml, mis ei põhjustanud mingeid mõõdetavaid süsteemseid toimeid ega kõrvaltoimeid.

Kreem

Pärast Canifug Cremolum kreemi paikset manustamist ilmnis klotrimasooli (toimeaine) hea penetratsioon läbi naha, mille tulemusena tekkis ravimi fungitsiidne kontsentratsioon isegi sügavimates epidermise kihtides. Klotrimasool metaboliseeritakse maksas oksüdatsiooni ja imidasooltsükli lammutamise (desamiinimine, O-desalküleerimine) teel inaktiivseteks hüdroksüderivaatideks ja eritatakse peamiselt sapi kaudu väljaheitega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

1. Andmed paikse taluvuse kohta

Vaginaalsuposiit

Tootspetsiifilist taluvust kontrolliti 30 naissoost katsealusel, kellele aplitseeriti 1 nädala jooksul 1 kord päevas 1 vaginaalsuposiit.

Läbiviidud uuringute põhjal võib kinnitada, et *Canifug Cremolum* lokaalne taluvus on tõestatud. Mainitud nahareaktsioonidele vaatamata pole käesolevate uuringute raames seni täheldatud vaginaalsuposiidi talumatuse reaktsioone.

Vaginaalsuposiidi alus koosneb abiainetest, mis on loetletud lõigus 6.1.
Teadad on esineda võivad ülitundlikkusreaktsioonid tsetüülsteaarylalkoholi suhtes.

Kreem

Peale ülitundlikkusreaktsioonide (tsetüülsteaarylalkohol) pole ravim uuringutes siiani esile kutsunud talumatuse reaktsioone. Kuna kreemi aluse komponentidel märkimisväärne imendumine puudub, siis süsteemset toimet ei saa eeldada.

2. Andmed süsteemse taluvuse kohta

a) Äge toksilisus

Klotrimasooli äge toksilisus, väljendatuna LD₅₀, suukaudsel manustamisel on hiirtel ja rottidel 700...900 mg/kg, küülikutel 1000...2000 mg/kg, kassidel ja koertel 1000 ja 2000 mg/kg; siin sai LD₅₀ tugeva oksendamise tõttu määrata ainult ligilähedaselt.

b) Krooniline toksilisus

Klotrimasooli kõrgete suukaudsete dooside pikemaajaline kasutamine rottidel, koertel ja ahvidel põhjustas muutusi maksas ja neerupealistes. Kujunes annusest sõltuv maksahüpertroofia (rakuhüpertroofia ja elundi kogumassi suurenemine) tingituna mikrosomaalsest ensüüminduktsioonist hepatotsüütides. (Koertel ja ahvidel ei täheldatud intrahepaatilise kolestaasi või patoloogiliste muutuste sümptomeid; üksnes rottidel ilmnisid annuses 200 mg/kg/päevas degeneratiivsed muutused hepatotsüütides, tingituna erilisest sensibilisatsioonist klotrimasooli suhtes). Selline funktsionaalne hüpertroofia on peale teraapia lõppu kiirelt pöörduv.

Neerupealiste paksenemine oli tingitud intensiivsemast rasvade ladestumisest *zona reticularise* ja *fasciculata* piirkonda; parenhüümi kahjustust ei täheldatud. Ka see muutus on peale teraapia lõppu pöörduv, kuid mitte nii kiiresti kui maksa muutused.

Mutageenne ja kantserogeenne toime

Teadadolev mutageensuse uuring on negatiivne, kuid pole piisav lõplikuks hinnanguks. Klotrimasooli kantserogeenne toime uuringuid pole läbi viidud.

c) Mutageenne ja kartsinogeenne potentsiaal

Kuna mutageensustestid on tänaseni olnud negatiivsed, siis on tulemused ebapiisavad lõpliku hinnangu andmiseks.

Klotrimasooli pole kartsinogeenne toime osas uuritud.

Reproduktsioonitoksilisus

Teratogeensuse uurimisel manustati hiirtele, rottidele ja küülikutele oraalset kuni 200 mg/kg ja rottidele apliteeriti vaginaalselt 100 mg/kg. Klotrimasool ei avaldanud siinjuures mingit toimet fertiilsusele; substantsil pole embrüotoksilist ega teratogeenset toimet.

Senised kogemused pole andnud tõendeid klotrimasooli embrüotoksilise või vastavalt fetotoksilise toime kohta lokaalsel kasutamisel rasedatel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Vaginaalsuposiidid

Tsetüülsteaarylalkohol, tahke rasv, makrogool-20-glütseroolsteaarat, polüakrüülhappe naatriumisool.

Kreem

Bensüülalkohol, tsetüülpalmitaat, tsetüülsteaarylalkohol, naatriumtsitraatdihüdraat, oktüüldodekanool, polüsorbaat 60, sorbitaansteaarat, puhastatud vesi.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Vaginaalsuposiidid on ühekaupa PVC fooliumist ribapakendis, mis on kiletatud polüetüleeniga ning asetatud pappkarpi.

Kreem on alumiiniumtuubis ja omakorda pappkarbis.

Kombineeritud pakend sisaldab:

6 vaginaalsuposiiti vaginaalseks kasutamiseks ja 20 g kreemi kutaanseks kasutamiseks väliste sugu-elundite piirkonnas.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Sudbrackstraße 56, 33611 Bielefeld

Saksamaa

Tel: +49 (0) 521 8808 05

8. MÜÜGILOA NUMBER

366201

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

19.10.2001/20.10.2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014