

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clotrimazolum GSK, 100 mg, tabletki dopochwowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę dopochwową zawiera 100 mg klotrymazolu (*Clotrimazolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dopochwowa.

Tabletki barwy białej, obustronnie wypukłe o ściętych obrzeżach, kształt wydłużony z jednej strony zaokrąglony, z drugiej prosty ścięty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Klotrymazol w postaci tabletek dopochwowych stosuje się w zakażeniach drożdżakowych pochwy i sromu, w tym zakażeniach wywołanych przez drobnoustroje odporne na nystatynę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

2 razy po 1 tabletkę przez 3 kolejne dni lub 1 tabletkę na dobę przez 6-7 dni.

Dzieci

Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Podanie dopochwowe.

Tabletki należy wprowadzać głęboko do pochwy (najlepiej na noc).

Jeśli zakażenie obejmuje wargi sromowe i sąsiadujące okolice, w skojarzeniu z terapią dopochwową należy zastosować leczenie kremem.

Czas trwania leczenia

Należy doradzić pacjentce, aby ponownie zgłosiła się do lekarza, jeśli po 7 dniach leczenia objawy nie ustąpią. Tabletki można zastosować powtórnie, jeśli zakażenie drożdżakowe powróci po 7 dniach.

Jeśli zakażenie nawraca częściej niż dwa razy w ciągu sześciu miesięcy, konieczna jest ponowna konsultacja lekarska.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Unikać kontaktu z oczami. Nie stosować doustnie.

Wszystkie potencjalnie zakażone obszary powinny być leczone jednocześnie.

Miesiączka

Produktu nie należy stosować w czasie miesiączki aby uniknąć wypłukania tabletki. Leczenie należy zakończyć przed rozpoczęciem krwawienia miesięczkowego.

Inne czynniki

Należy rozważyć zasadność zastosowania produktu, jeśli:

- u pacjentki w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiły więcej niż dwa stany zapalne pochwy wywołane zakażeniami grzybiczymi,
- pacjentka w przeszłości chorowała na choroby przenoszone drogą płciową lub miała kontakt z partnerem z taką chorobą,
- pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że jest w ciąży,
- pacjentka jest w wieku poniżej 12 lub powyżej 60 lat,
- u pacjentki stwierdzono nadwrażliwość na imidazol lub inne leki przeciwgrzybicze stosowane dopochwowo.

Nie należy stosować tabletek dopochwowych Clotrimazolium GSK, jeśli u pacjentki występują:

- nieregularne krwawienia z pochwy,
- nieprawidłowe krwawienia z pochwy lub plamienie międzymiesiączkowe,
- wydzielina o przykrym zapachu,
- owrzodzenie pochwy lub sromu, pęcherzyki lub rany,
- bóle w podbrzuszu lub trudności w oddawaniu moczu,
- jakiegokolwiek miejscowe objawy niepożądane związane z leczeniem, jak zaczerwienienie, podrażnienie lub obrzęk,
- gorączka powyżej 38°C lub dreszcze,
- nudności lub wymioty,
- biegunka,
- bóle pleców,
- bóle barków.

W czasie leczenia nie wolno używać tamponów, irygacji dopochwowych, środków plemnikobójczych ani innych produktów dopochwowych.

Podczas stosowania produktu leczniczego Clotrimazolium GSK zalecane jest powstrzymanie się od współżycia seksualnego z uwagi na ryzyko zakażenia partnera.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Środki antykoncepcyjne

Klotrymazol stosowany miejscowo na błony śluzowe zewnętrznych narządów płciowych może uszkadzać mechaniczne środki antykoncepcyjne wykonane z lateksu (prezerwatywy i krążki domaciczne), a tym samym osłabiać ich skuteczność. Dlatego należy pacjentce doradzić, aby w czasie leczenia klotrymazolem i przez co najmniej 5 dni po jego zakończeniu, stosować alternatywne środki antykoncepcyjne.

Takrolimus, syrolimus

Stosowanie jednocześnie klotrymazolu dopochwowo i takrolimusu lub syrolimusu doustnie (leki immunosupresyjne) może prowadzić do zwiększenia stężenia takrolimusu lub syrolimusu w osoczu. Należy dokładnie obserwować, czy u pacjentki nie pojawiają się objawy przedawkowania takrolimusu lub syrolimusu i jeśli to konieczne, oznaczać stężenie leku w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące zastosowania klotrymazolu u kobiet w ciąży są ograniczone.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem klotrymazolu wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek doustnych (patrz punkt 5.3). Nie przewiduje się, aby to szkodliwe działanie występowało po niewielkich ekspozycjach układowych na klotrymazol po podaniu dopochwowym. Klotrymazol może być stosowany w czasie ciąży, jednak wyłącznie pod nadzorem lekarza lub położnej.

W trakcie ciąży leczenie powinno być przeprowadzone za pomocą tabletek dopochwowych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy klotrymazol przenika do mleka ludzkiego. Jednakże, po podaniu leku wchłanianie ogólnoustrojowe jest minimalne i jest mało prawdopodobne, aby prowadziło do działań ogólnoustrojowych. Klotrymazol może być stosowany w okresie karmienia piersią pod nadzorem lekarza.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu klotrymazolu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały jakiegokolwiek wpływu klotrymazolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Clotrimazol GSK nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość (z objawami takimi jak: pokrzywka, duszności, niedociśnienie tętnicze, omdlenie)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: wysypka, świąd

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: bóle brzucha, nudności

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: uczucie dyskomfortu, pieczenie pochwy i sromu, złuszczenie się nabłonka błony śluzowej pochwy, świąd pochwy i sromu, ból pochwy i sromu, krwawienie z pochwy, rumień pochwy i sromu, upławy.

Zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania leku
Częstość nieznana: podrażnienie w miejscu podania, obrzęk, ból

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania: zawroty głowy, nudności, wymioty.
Po przypadkowym podaniu doustnym należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwważakne i odkażające stosowane w ginekologii; pochodne imidazolu, Kod ATC: G 01A F02

Mechanizm działania

Klotrymazol hamuje wzrost i podział komórek i, w zależności od stężenia, może działać grzybostatycznie lub grzybobójczo. Jego mechanizm działania polega na hamowaniu biosyntezy steroli, poprzez interferencję z syntezą ergosterolu i połączeniu z fosfolipidami w ścianie komórkowej grzybów, co powoduje zmiany przepuszczalności błon komórkowych.

Kliniczne badania wykazały, że w miejscowym leczeniu zakażeń klotrymazol jest tak samo skuteczny, jak inne pochodne imidazolu - ekonazol i ketokonazol.

Klotrymazol hamuje syntezę białek, tłuszczów, DNA i polisacharydów oraz uszkadza komórkowe kwasy nukleinowe i przyspiesza wydalanie potasu. Może także hamować aktywność enzymów oksydacyjnych i peroksydacyjnych oraz biosyntezę triglicerydów i fosfolipidów w grzybach. W wyższych stężeniach powoduje uszkodzenie błon komórkowych za pomocą mechanizmów niezależnych od syntezy steroli. Klotrymazol stosowany w zakażeniach *Candida albicans* hamuje przekształcanie blastospor w inwazyjną formę grzybni. Zmiany czynności błon komórkowych są przyczyną śmierci komórek, a działanie zależy od stopnia narażenia drobnoustrojów na działanie produktu.

Spektrum działania

Klotrymazol ma szeroki zakres działania przeciwdrobnoustrojowego. Hamuje rozwój i niszczy dermatofity (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*), drożdżaki (*Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*), grzyby dimorficzne (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*) i pierwotniaki (*Trichomonas vaginalis*). Działa także na niektóre bakterie Gram-dodatnie (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella vaginalis*) i Gram-ujemne (*Bacteroides*). Nie wykazuje działania na *Lactobacillus*.

In vitro klotrymazol hamuje namnażanie *Corynebacterium* i Gram-dodatnich ziarniaków (z wyjątkiem enterokoków) w stężeniach od 0,5 do 10 µg/ml.

Klotrymazol wykazuje szeroki zakres działania grzybostatycznego i grzybobójczego *in vitro*. Jego działanie na grzybnie grzybów skórnych (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) jest podobne do działania gryzeofulwiny, a na grzyby pączkujące (*Candida*) - do aktywności polienów (amfoterycyny B i nystatyny).

W stężeniu mniejszym niż 1 µg/ml hamuje rozwój większości szczepów *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* i *Microsporum canis*. W stężeniu 3 µg/ml hamuje rozwój większości innych drobnoustrojów: *Pityrosporum orbiculare*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida species*, w tym *Candida albicans*, niektóre szczepy *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, a także kilka szczepów *Proteus vulgaris* i *Salmonella*. Działa także na *Sporothrix*, *Cryptococcus*, *Cephalosporium* i *Fusarium*. Na *Trichomonas vaginalis* działa w stężeniach większych niż 100 µg/ml.

Występowanie szczepów grzybów opornych na klotrymazol jest niezwykle rzadkie, do tej pory opisano jedynie pojedyncze wyizolowane szczepy *Candida guilliermondi*. Nie stwierdzono szczepów opornych po pasażu na *Candida albicans* i *Trichophyton mentagrophytes*. Również nie występowała oporność na klotrymazol w szczepach *C. albicans*, które po chemicznej mutacji były odporne na antybiotyki polienowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W badaniach przeprowadzonych u kobiet, po podaniu tabletki dopochwowej zawierającej 100 mg klotrymazolu znakowanego izotopem ¹⁴C, stężenia maksymalne klotrymazolu w surowicy, po 1-2 dniach od podania, wynosiły około 0,03 µg/ml.

Ogólnie przyjmuje się, że po podaniu dopochwowym wchłania się 3-10% dawki.

Dystrybucja

Klotrymazol po wchłonięciu do krwi w około 50% wiąże się z albuminami, co w połączeniu z niewielkim wchłanianiem powoduje, że dystrybucja do poszczególnych narządów jest nieznaczna.

Metabolizm i eliminacja

Klotrymazol po podaniu doustnym i dopochwowym jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do nieczynnego metabolitu: 2-chlorofenylo-4-hydroksyfenylo-fenylometanu. Po podaniu doustnym 10% podanego leku jest wydalane z moczem w pierwszej dobie, 25% przez 6 dni, lecz tylko 1% - w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych farmakologicznych badań bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, badań genotoksyczności, działania rakotwórczego oraz badań toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój płodu wykazują brak szczególnego ryzyka dla ludzi.

Miejscowa i ogólnoustrojowa tolerancja na klotrymazol w różnych postaciach farmaceutycznych była oceniana w badaniach na psach i małpach, którym klotrymazol podawano dopochwowo oraz na królikach, które poddano podostrym testom skórny. W żadnym z tych badań nie uzyskano wyników wskazujących na miejscowe lub ogólnoustrojowe działania niepożądane.

Toksyczność klotrymazolu po podaniu doustnym została dokładnie zbadana.

Po jednokrotnym podaniu doustnym, klotrymazol wykazywał nieznaczną lub umiarkowaną toksyczność u zwierząt poddanych badaniu. Wartości LD₅₀ wynosiły odpowiednio: 761 do 923 mg/kg masy ciała dla myszy, 95 do 114 mg/kg masy ciała dla nowonarodzonych szczurów oraz 114 do 718 mg/kg masy ciała dla szczurów dorosłych, > 1000 mg/kg masy ciała dla królików i > 2000 mg/kg masy ciała dla psów i kotów.

W badaniach toksyczności doustnej po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach i psach, ustalono, że wątroba jest podstawowym organem narażonym na toksyczne działanie klotrymazolu. Świadczy o tym zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy oraz wystąpienie wakuolizacji wątroby i depozyt tłuszczu wynoszący od 50 mg/kg w przewlekłym (78-tygodniowym) badaniu na szczurach i od 100 mg/kg w podprzewlekłym (13-tygodniowym) badaniu na psach.

Klotrymazol został poddany wszechstronnym testom mutagenności *in vitro* oraz *in vivo*, które nie wykazały potencjału mutagennego. Trwające 78 tygodni badanie na szczurach, którym podawano klotrymazol doustnie, nie wykazało żadnego działania rakotwórczego.

W badaniach wpływu na rozród u szczurów, grupie szczurów FB30 podawano klotrymazol w dawce do 50 mg/kg masy ciała, przez 10 tygodni przed parowaniem oraz w trakcie 3-tygodniowego okresu parowania (wyłącznie samcom) lub samicom przed 13 dniem ciąży lub przez 4 tygodnie po porodzie. Przeżywalność potomstwa była zmniejszona w grupie otrzymującej klotrymazol w dawce 50 mg/kg masy ciała. Klotrymazol w dawkach do 25 mg/kg masy ciała nie zaburzał rozwoju potomstwa. Klotrymazol w żadnej z zastosowanych dawek nie wpływał na płodność.

Nie wykazano działania teratogennego w badaniach na myszach, królikach i szczurach, którym podawano dawki odpowiednio do: 200, 180 i 100 mg/kg masy ciała.

W badaniach przeprowadzonych na 3 karmiących samicach szczurów, którym podawano klotrymazol dożylnie w dawce 30 mg/kg masy ciała, wykazano, że lek przenika do mleka i po 4 godzinach po podaniu osiąga w nim stężenia od 10 do 20 razy większe niż w osoczu, natomiast po 24 godzinach następował spadek do 0,4-krotności stężenia w osoczu.

Biorąc pod uwagę ograniczone wchłanianie klotrymazolu po podaniu dopochwowym (szacowane na 3%-10%), nie oczekuje się żadnego zagrożenia związanego ze stosowaniem klotrymazolu dopochwowo.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia ziemniaczana
Kwas adypinowy
Sodu wodorowęglan
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii polichlorowinyłowej bezbarwnej lub białej oraz folii aluminiowej (PVC/Aluminium), w tekturowym pudełku.

6 tabletek dopochwowych (1 blister po 6 sztuk).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GSK PSC Poland sp. z o.o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3637

9. DATA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.11.1984 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.04.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO