

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Canifug Cremolum, 200 mg vaginaalsuposiidid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 vaginaalsuposiit sisaldab 200 mg klotrimasooli.

INN. *Clotrimazolum*

Abiained: tsetüülstearüülalkohol.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Vaginaalsuposiidid vaginaalseks kasutuseks.

Valged piklikud vaginaalsuposiidid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Klotrimasoolile tundlike seente poolt põhjustatud vaginiit.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

1 vaginaalsuposiit sisestatakse üks kord ööpäevas nii sügavale tuppe kui võimalik.

Tavaliselt piisab 3-päevasest ravikuurist. Kui vaja, võib läbi viia ka teise 3-päevase ravikuuri.

Manustamisviis

Vaginaalsuposiit paigaldatakse eelistatavalt õhtuti selili asendis kergelt painutatud jalgadega.

Vaginaalsuposiidi fooliumpakendist eemaldamiseks tõmmake kaks fooliumiserva vaginaalsuposiidi ülemisest servast eemale.

Kui vaginaalsuposiit on sisestatud, tuleb rasvaplekkide riitele sattumise vältimiseks kasutada pesukaitset.

Ravi ei ole otstarbekas viia läbi menstruatsiooni ajal, st ravi tuleb lõpetada enne menstruatsiooni algust. Menstruatsiooni ajal võib ravimit kasutada vaid raskete kliiniliste sümptomite korral.

Raseduse ajal võib ravimit kasutada vaid arsti ettekirjutuse korral (vt ka lõike 4.4 ja 4.6).

Kui rasedal naisel diagnoositakse tupe seeninfektsioon, peab meditsiinilise järelevalve all tagama sünnituskannali püsivuse infektsioonivabana raseduse viimase 4...6 nädala jooksul.

Soovitav on ravida samaaegselt mõlemat partnerit kasutades sobivaid ravimvorme.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatlik tuleb olla ravimi kasutamisel järgmistel juhtudel:

- raseduse ja imetamine või kahtlustatava raseduse korral (vt lõik 4.6).
- lastel. Ravimi kasutamise kogemus lastel on piiratud. Vajalik on hoolikas kasu-riski hindamine.
- kui kasutatakse samaaegselt deodorante või intiimhügieeni tooteid. Ravimi toime võib väheneda.
- häbememokkadel ja selle ümbruses mingi muu infektsiooni samaaegse esinemise korral.

Ravimis sisalduv abiaine tsetüülstearüülalkohol võib põhjustada lokaalset nahaärritust (nt kontaktdermatiit).

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.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda uuesti arsti poole, kui sümptomid ei ole ravimi kasutamise tagajärjel möödunud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Klotrimasool vähendab amfoteritsiin B ja teiste polüeenantibiootikumide (nüstatiin, natamütsiin) toimet.

4.6 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.

Imetamine

Pole teada, kas klotrimasool eritub inimese rinnapiima. Et ravimit kasutatakse lokaalselt, siis on ravimi imendumine rinnapiima tõenäoliselt vähene ja risk imikule puudub.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toime autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele puudub.

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 võib esineda nahaärritust, nt põletus- ja kõrvetustunne või ajutine punetus. Patsientidel, kes on klotrimasooli või ravimi mõne muu koostisaine suhtes ülitundlikud, võivad esineda allergilised reaktsioonid.

Teadmata: üksikjuhtudel on tekkinud erineva raskusastmega generaliseerunud ülitundlikkusreaktsioonid nahal (nt kihelus, punetus), hingamisteedes (nt hingeldushoog), vereringes (nt ravi vajav vererõhulangus 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

Toksilisuse sümptomid

Toksilisust põhjustav annus pärast klotrimasooli ebaõiget suukaudset manustamist on väga kõrge. Suukaudse manustamise järel tekkiva toksilisuse sümptomid on seedetrakti probleemid, nagu isu kadumine, iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu ning maksatalitluse häired (transaminaaside aktiivsuse tõus). Harvem võib esineda väsimust, unisust ja hallutsinatsioone, pollakisuuriat ja naha allergilisi reaktsioone.

Vaginaalse ja välispidise kasutamise järel pole klotrimasooli kontsentratsioon seerumis praktiliselt mõõdetav.

Mürgistuste ravimine

Pärast suure koguse klotrimasooli sisaldavate ravimvormide suukaudset sissevõtmist (väärkasutus) manustage meditsiinilist aktiivsütt.

Spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: imidasooli derivaat / laia spektriga antimükootiline aine
ATC-kood: G01AF02

Klotrimasoolil on *in vitro* ja *in vivo* lai antimükootiline toimespekter, sealhulgas dermatofüüdid, pärmseened, hallitusseened ja dimorfsed seened. Sobivates katsetingimustes on nende seeneliikide MIC (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) väärtused vahemikus $< 0,062 \dots 4$ (-8) $\mu\text{g/ml}$ substraadi kohta. Klotrimasool on toime poolest peamiselt fungistaatiline. *In vitro* piirdub toime proliferatsioonivõimega seeneosadega. Aine toimib seentes ergosterooli sünteesi inhibiitorina, põhjustades tsütoplasma membraani struktuuri ja funktsiooni häireid.

Lisaks antimükootilisele toimele inhibeerib klotrimasool *Corynebacterium*'i liikide ja grampositiivsete kokkide – välja arvatud enterokokkide – proliferatsiooni kontsentratsiooni 0,5...10 $\mu\text{g/ml}$ substraadi juures ja on kontsentratsioonil 100 $\mu\text{g/ml}$ trihhomonatsidaalne.

Klotrimasooliresistentsuse levikusituatsiooni võib pidada soodsaks: tundlike seeneliikide primaarselt resistentsed variante esineb väga harva ja sekundaarse resistentsuse kujunemist ravitingimustes on seni täheldatud vaid väga üksikudel juhtudel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised uuringud näitavad, et pärast naha või tupe kaudu manustamist imendub klotrimasool minimaalselt, vastavalt vähem kui 2 ja 3...10% annusest. Saadud kõrgeimad ravimi kontsentratsioonid plasmas olid <10 ng/ml, mis ei põhjutanud mingeid mõõdetavaid süsteemseid toimeid või ebasoovitavaid kõrvaltoimeid.

Klotrimasool metaboliseeritakse maksas imidasoolsükli oksüdeerumise ja lagunemise kaudu (desamiinimine, O-desalküülimine) mitteaktiivseteks hüdroksüderivaatideks, mis väljutatakse peamiselt roojaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Äge toksilisus, väljendatakse LD₅₀ (surmav annus) (suukaudsel manustamisel) esineb:

hiirtel ja rottidel:	annusel 700...900 mg klotrimasooli/kg kehakaalu kohta,
küülikutel:	annusel 1000...2000 mg klotrimasooli/kg kehakaalu kohta,
kassidel ja koertel:	annusel 1000...2000 mg klotrimasooli/kg kehakaalu kohta.

Krooniline/subkrooniline toksilisus

Subakuutse ja subkroonilise toksilisuse uuringutes, kus koertel ja kassidel kasutati uuritava aine suukaudset manustamist annuses kuni 200 mg/kg kehakaalu kohta (kuni 13 nädalat), täheldati muutusi maksaga seotud spetsiifilistes vereparameetrites (transaminaasid, leeliseline fosfataas). Lisaks sellele täheldati makroskoopiliselt hepatomegaliaat ja mikroskoopiliselt hepatotsüütide hüpertroofiat. Hepatotsüütide nekroosi ei täheldatud. Sellised muutused on suu kaudu manustatavate asooli tüüpi antimükootiliste ainete puhul tavalised.

Kroonilise toksilisuse uuringutes, kus manustati suu kaudu 10, 25, 50 ja 150 mg klotrimasooli/kg kehakaalu kohta ööpäevas kuni 78 nädalat, täheldati lahangu võetud vahebiopsiates ja uuringu lõpus annusest tingitud hepatotsüütide hüpertroofiat. Ravirühmaga paralleelses taastumist võimaldavas uuringurühmas, kus ravi katkestati 52 nädala pärast, täheldati vaadeldavate parameetrite normaliseerumist uuringu lõpuks. Neis uuringutes kantserogeenseid toimeid ei täheldatud.

Kroonilise toksilisuse uuringutes täheldati rottidel, koertel ja ahvidel neerupealise muutusi.

Adrenokortikaalse hüperplasia põhjuseks oli suurem rasva ladestumine retikulaar- ja fastsikulaartsoonidesse; parenhüümi kahjustusi ei täheldatud. Ka need muutused kaovad pärast ravi lõpetamist, kuigi on maksatalitluse muutustega võrreldes palju püsivamad.

Toimeaine kuni 500 mg annuse subakuutsel dermaalsel manustamisel küülikutele ja vaginaalsel manustamisel koertele täheldati kasutatud katsesüsteemide head lokaalset dermaalset ja vaginaalset taluvust ravimi suhtes. Toimeaine ei osutunud naha või limaskestast suhtes ärritavaks. Uuringus, milles kasutati küülikutel silmas ärritava toime kontrollimiseks 1% klotrimasooli lahust, ei ilmnunud samuti mingit kahjulikku mõju.

Mutageenne ja tumorigeenne potentsiaal

Võimalikud mutageensed omadused välistati dominantse surevuse katses ja hamstri spermatogoonia tsütoloogilistes uuringutes, mille käigus manustati ravimit 100 mg/kg kehakaalu kohta. Need uuringud

pole lõplike järelduste tegemiseks piisavad. Kroonilise toksilisuse uuringutes ei avastatud viiteid kantserogeensusele.

Reproduktiivne toksilisus

Teratogeensuse uuringuid on tehtud hiirte, rottide ja küülikutega, kellele manustati suu kaudu kuni 200 mg klotrimasooli/kg kehakaalu kohta ja rottidele vaginaalselt 100 mg klotrimasooli/kg kehakaalu kohta. Neis uuringutes polnud klotrimasoolil viljakusele mingit mõju ning aine polnud embrüotoksiline ega teratogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tsetüülstearüülalkohol
Tahke rasv
Makrogool 20glütseroolmonostearaat
Polüakrüülhappe naatriumisool.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tugevast PVC-fooliumist valmistatud fooliumriba, mis on kaetud polüetüleeniga ning pakendatud välispakendisse.
3 vaginaalsuposiidiga pakendid vaginaalseks kasutamiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstraße 56
D-33611 Bielefeld
Saksamaa
Tel: +49 (0)521 8808-05
Faks: +49 (0)521 8808-334

8. MÜÜGILOA NUMBER

260499

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.08.2005/29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014