

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clotrimazolum GSK, 10 mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 gram kremu zawiera 10 mg klotrymazolu (*Clotrimazolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Alkohol cetostearylowy 11,5 g/100g.

Alkohol benzylowy 1 g/100 g.

Polisorbat 60 1,5g/100g.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem.

Krem w postaci gładkiej białej masy o jednorodnej konsystencji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Krem Clotrimazolum GSK stosuje się w miejscowym leczeniu:

- grzybic skóry: rąk i stóp, tułowia, podudzi i nóg, wywołanych przez dermatofity *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* i *Microsporum canis*;
- łupieżu pstrego wywołanego przez *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare* lub *Pityrosporum ovale*);
- zakażeń drożdżakowych skóry i błon śluzowych zewnętrznych narządów płciowych (warg sromowych oraz napletka i żołądź), wywołanych przez *Candida vulvitis* lub *Candida balanitis*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania miejscowego.

Należy nanosić na zmienione chorobowo miejsca cienką warstwę kremu dwa lub trzy razy na dobę, przez okres 2 do 4 tygodni.

Krem należy stosować jednocześnie na wszystkie zakażone miejsca.

Należy doradzić pacjentowi, aby ponownie zgłosił się do lekarza, jeśli po 7 dniach leczenia objawy nie ustąpią.

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

Należy unikać stosowania produktu leczniczego w okolicach oczu. Nie połykać.

Wszystkie potencjalnie zainfekowane obszary powinny być leczone jednocześnie.

100 gramów produktu leczniczego zawiera 11,5 g alkoholu cetostearylowego, który może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry).

100 gramów produktu leczniczego zawiera 1 g alkoholu benzyłowego. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne oraz łagodne miejscowe podrażnienie.

100 gramów produktu leczniczego zawiera 1,5 g polisorbatu 60. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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 pacjentom doradzić, aby w czasie leczenia klotrymazolem i przez co najmniej przez 5 dni po jego zakończeniu, stosowali alternatywne środki antykoncepcyjne.

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 miejscowym. Klotrymazol może być stosowany w czasie ciąży, jednak wyłącznie pod nadzorem lekarza lub położnej.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne uzyskane z badań na zwierzętach wykazały, że po podaniu doustnym klotrymazol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Badania farmakokinetyczne po podaniu na skórę wykazały, że klotrymazol w minimalnym stopniu wchłania się do układu krążenia przez nieuszkodzoną lub objętą stanem zapalnym skórę (patrz punkt 5.2).

Brak danych odnośnie przenikania klotrymazolu do mleka ludzkiego. Jednakże, po podaniu produktu leczniczego wchłanianie ogólnoustrojowe jest minimalne i jest mało prawdopodobne, aby prowadziło do działań ogólnoustrojowych. Klotrymazol może być stosowany w okresie karmienia piersią. Jeśli jest stosowany miejscowo w okolicy brodawki sutkowej, należy umyć pierś przed karmieniem dziecka.

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

Clotrimazolum 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: świąd, wysypka, pęcherze, złuszczenie się naskórka, uczucie bólu lub dyskomfortu, obrzęk, pieczenie, kłucie, podrażnienie, rumień, kontaktowe zapalenie skóry, parestezje, reakcje w miejscu podania.

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 przeciwgrzybicze do stosowania miejscowego, pochodne imidazolu i triazolu, kod ATC: D01A C01

Mechanizm działania

Klotrymazol hamuje wzrost i podział komórek i, w zależności od stężenia, może działać grzybobójczo 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 wydalenie 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 grzybnii. 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 grzybobójczego 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 kilku 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 guilliermondii*.

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

Po miejscowym zastosowaniu kremu Clotrimazolum GSK na skórę, klotrymazol przenika do naskórka. Większe stężenia klotrymazolu występują w warstwie rogowej naskórka, w warstwie kolczystej oraz w brodawkach i siateczce warstwy właściwej skóry, natomiast do układu krążenia przenika w minimalnych ilościach.

Klotrymazol w wątrobie jest metabolizowany do nieaktywnych substancji wydalanych z moczem i z kałem.

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 skórnym. 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.

W badaniach przeprowadzonych na 3 karmiących samicach szczurów, którym podawano klotrymazol dożylnie w dawce 30 mg/kg, 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

Alkohol cetostearylowy
Oktylododekanol
Polisorbat 60
Sorbitanu stearynian
Olbrot syntetyczny
Alkohol benzylowy
Woda oczyszczona

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. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa wewnętrznie lakierowana, z membraną i zakrętką z polietylenu lub polipropylenu, zawierająca 20 g kremu, umieszczona w tekturowym pudełku.

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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3549

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.1977 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.06.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO