1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clotrimazol acis 3 Kombi
200 mg Vaginaltabletten und 10 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Vaginaltablette enthält 200 mg Clotrimazol.
1 g Creme enthält 10 mg Clotrimazol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Cetylstearylalkohol.
Dieses Arzneimittel enthält 0,01 g Benzylalkohol pro 1 g Creme.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße längliche Vaginaltablette.
Weiße Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Infektiöser Ausfluss, bedingt durch Hefepilze; Entzündungen der Scheide und der Schamlippen (Candida vulvitis) durch Pilze - meist Candida - sowie Superinfektionen mit Clotrimazol-empfindlichen Bakterien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vaginaltabletten
Vaginale Anwendung.
1-mal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 1 Vaginaltablette anwenden. Die Vaginaltabletten werden abends, am besten in der Rückenlage, bei leicht angezogenen Beinen möglichst tief in die Scheide eingeführt.
Creme bei Candida-Vulvitis:
Anwendung auf der Haut.
2 – 3-mal täglich auf die betroffenen Hautstellen auftragen.
Da meist Vagina und Vulva betroffen sind, sollte eine Kombinationsbehandlung (Behandlung beider Bereiche) durchgeführt werden.
Bei diagnostizierter Entzündung von Vagina und Vulva der Partnerin durch Hefepilze sollte bei ihr ebenfalls eine lokale Behandlung erfolgen.
Bei diagnostizierter Entzündung von Eichel und Vorhaut des Partners durch Hefepilze sollte bei ihm ebenfalls eine lokale Behandlung mit dafür geeigneten Präparaten erfolgen.
Dauer der Anwendung
Falls erforderlich, können die Behandlungen jeweils wiederholt werden. Jedoch können wiederkehrende Infektionen Anzeichen für eine grundlegende Erkrankung sein, die einer ärztlichen Kontrolle bedürfen.
Die Behandlung sollte zweckmäßigerweise nicht während der Menstruation durchgeführt werden bzw. vor deren Beginn abgeschlossen sein.
Während und bis zwei Tage nach der Behandlung sollte nur mit Kondom geschützter Geschlechtsverkehr stattfinden (siehe Abschnitt 4.4).
Um das Risiko einer aufsteigenden Infektion zu reduzieren, muss die Patientin darüber aufgeklärt werden, dass vor dem Einführen/vor der Anwendung die Hände gründlich gewaschen werden müssen. Bei Problempatientinnen sollte die Therapie durch den Arzt durchgeführt werden.
Im Allgemeinen gehen die Symptome einer Vaginalmykose (wie Juckreiz, Ausfluss, Brennen) innerhalb der ersten vier Tage nach Beginn der Behandlung deutlich zurück. Falls die Symptome nach der Behandlung nicht vollständig abgeklungen sind oder sollten sie sich verschlimmert haben, muss ein Arzt aufgesucht werden.
Der Applikator ist zum mehrmaligen Gebrauch bestimmt. Die Patientinnen sollten auf die entsprechende sorgfältige Reinigung hingewiesen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Fieber (Temperaturen von 38 °C und darüber), Unterleibsschmerzen, Rückenschmerzen, schlecht riechendem Vaginalausfluss, Übelkeit, Vaginalblutungen und/oder verbunden mit Schulterschmerzen sollte die Patientin einen Arzt konsultieren.
Die Clotrimazol acis Vaginaltabletten dürfen in den folgenden Fällen nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden:

- bei erstmaligem Auftreten der Erkrankung
- wenn die Erkrankung häufiger als 4–mal im Verlauf der vergangenen Monate aufgetreten ist.

Bei einer Behandlung mit dem Applikator während der Schwangerschaft besteht die Möglichkeit, dass die Fruchtblase bzw. das Ungeborene verletzt werden.
Creme:
Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.
Hinweis:
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Latexprodukten (z. B. Kondome, Diaphragmen) kann es wegen der enthaltenen Hilfsstoffe (insbesondere Stearate) zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit dieser Produkte kommen. Der Effekt ist vorübergehend und tritt nur während der Behandlung auf.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Clotrimazol vermindert die Wirksamkeit von Amphotericin und anderen Polyenantimykotika (z. B. Nystatin, Natamycin). Möglicherweise kann Dexamethason in hohen Dosen die Wirksamkeit von Clotrimazol abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Daten einer großen Anzahl an exponierten Schwangeren zeigten keine Nebenwirkungen von Clotrimazol auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Feten/Neugeborenen.
Untersuchungen an Tieren zeigten keine direkt oder indirekt schädlichen Auswirkungen bezüglich Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwicklung, Entbindung oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).
Daher kann Clotrimazol acis 3 Kombi während der Schwangerschaft angewendet werden, jedoch nur unter ärztlicher Kontrolle.
Während der Schwangerschaft sollte die vaginale Behandlung ohne Applikator durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).
Stillzeit
Bei vaginaler Anwendung sowie der Anwendung im Bereich der Schamlippen ist die systemische Resorption gering (siehe Abschnitt 5.2), so dass die Anwendung während der Stillzeit kein Risiko für den Säugling birgt. Jedoch sollte Clotrimazol acis 3 Kombi während der Stillzeit nur nach ärztlicher Anleitung angewendet werden.
Fertilität
Es liegen keine Studien am Menschen zum Einfluss von Clotrimazol auf die Fertilität vor.
Tierexperimentelle Studien haben keinen Effekt des Arzneimittels auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Clotrimazol acis 3 Kombi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Organsystemklassen (MedDRA)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Immunsystems			Kontaktallergien (allerg. Reakt. auf der Haut); generalisierte allergische Reaktionen (mit Atemnot, behandlungsbedürftigem Blutdruckabfall bis hin zu Bewusstseinsstörungen sowie Übelkeit und Durchfall)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen (z. B. Brennen, Stechen)	Hauterscheinungen wie Erytheme, Ausschläge, Bläschenbildung, Schälung, Pruritus, Urtikaria sowie Ödeme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Leichtes Brennen in der Scheide, leichte Reizerscheinungen an den Schamlippen, wird der Sexualpartner mitbehandelt: Reizungen am Penis oder in der Harnröhre		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Krämpfe im Bauchraum, vermehrtes Wasserlassen

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Benzylalkohol kann leichte lokale Reizungen hervorrufen.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch der/von Clotrimazol acis 3 Kombi sind keine Überdosierungen oder Vergiftungen zu erwarten. Wird Clotrimazol acis 3 Kombi, z. B. von Kindern, in erheblichen Mengen eingenommen, können Bauchschmerzen und Übelkeit auftreten. Es gibt kein spezifisches Antidot

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Imidazol-Derivat; Breitspektrum-Antimykotikum
ATC-Code: D01AC01/G01AF02
Der Wirkungstyp von Clotrimazol, einem Chlor-substituierten Triphenylmethylimidazol aus der Klasse der sog. „Imidazol-Antimykotika“, ist primär fungistatisch, in hohen Konzentrationen auch fungizid. Clotrimazol wirkt nur auf proliferierende Pilze. Über die antimykotische Wirkung hinaus besitzt Clotrimazol *in vitro* eine antibakterielle Wirkung (u. a. gegen grampositive Staphylo- und Streptokokken) sowie einen trichomonaziden (gegen Trichomonas vaginalis) und amöbiziden (gegen Naegleria fowleri) Effekt.
Clotrimazol ist ein Breitspektrum-Antimykotikum, dessen Wirksamkeit sich auf den größten Teil der humanpathogenen Pilze erstreckt. Die Wirksamkeit ist hoch; Resistenzen unter Clotrimazol wurden bislang nur unter speziellen experimentellen *in vitro*-Bedingungen beobachtet.
Eine Kreuzresistenz mit Amphotericin, Flucytosin, Griseofulvin und Nystatin besteht nicht.
Der antimykotische Effekt von Clotrimazol ist nach derzeitiger Kenntnis v. a. auf eine Hemmung der Ergosterol-Biosynthese aus Lanosterol zurückzuführen. Dabei werden Enzyme blockiert, die 24-Methylendihydrolanosterol in 14-Desmethylsterol (die beiden Zwischenstufen zwischen Lanosterol und Ergosterol) umwandeln. Da Ergosterin ein essenzieller Bestandteil der Zellmembran von Pilzen ist, kommt es unter Einfluss von Clotrimazol mit einer Verzögerung, die auf den Verbrauch des zytoplasmatischen Ergosterins der Pilzzelle zurückzuführen ist, zu starken Veränderungen der Membranzusammensetzung und -eigenschaften. Die damit verbundenen Störungen der Membranpermeabilität und Auflösungserscheinungen der Membran führen schließlich zur Zell-Lyse. Ferner interferiert Clotrimazol in fungistatischen Konzentrationen mit mitochondrialen und peroxisomalen Enzymen. Als Folge kommt es zu einer toxischen Erhöhung der Hydrogenperoxid-Konzentrationen, was wahrscheinlich zum Zelltod beiträgt („Hydrogenperoxid Autodigestion“). In *in vitro*-Studien konnte gezeigt werden, dass Clotrimazol in sehr hohen Dosen auch die Synthese von Cholesterin hemmt. Die klinische Bedeutung dieses experimentellen Befundes ist unklar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei topischer Applikation ist auch unter ungünstigen Bedingungen (Hautläsionen, Okklusivverband) mit einer nennenswerten systemischen Verfügbarkeit nicht zu rechnen.
In der Haut nimmt die Konzentration von Clotrimazol nach Applikation von speziellen Salbengrundlagen von der Epidermis (insbesondere Hornschicht, hier wurden Gewebekonzentrationen von etwa 1 mg/ml gemessen) über das Korium (Dermis, mit Gewebekonzentrationen von 2 bis 30 mg/ml) zur Subkutis (Gewebekonzentrationen kleiner als 0,1 mg/ml) stark ab. Dabei werden auch 6 Stunden nach der Applikation dieser speziellen Zubereitung in der Epidermis mikrobiologisch ausreichende Konzentrationen erreicht oder überschritten.
Nach vaginaler Applikation liegt die systemische Verfügbarkeit von Clotrimazol bei etwa 3–10 %. Fungizide Konzentrationen können dort für mehr als 3 Tage nach Applikation erhalten bleiben. Die Plasmaeiweißbindung der geringen Menge, die resorbiert wird, beträgt ca. 98 %. Die Substanz wird praktisch vollständig metabolisiert und in mikrobiologisch unwirksamer Form renal und faecal eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Lokale Toleranzdaten
In präklinischen Studien mit Clotrimazol wurden weder Haut- noch Augenreizungen beobachtet. *In vitro* war Clotrimazol cytotoxisch an Hornhautzellen. In klinischen Studien und in der klinischen Anwendung hingegen wurden die Clotrimazol-haltigen Darreichungsformen sehr gut vertragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vaginaltabletten:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Adipinsäure
Natriumhydrogencarbonat
Stearinsäure [pflanzlich]
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid
Polysorbat 80

Creme:
Octyldodecanol (Ph.Eur.)
Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Cetylpalmitat (Ph.Eur.)
Sorbitanstearat
Polysorbat 60
Benzylalkohol
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Creme:
Nach Anbruch 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Al-Blisterpackung mit 3 Vaginaltabletten, Applikator und 20 g Creme in einer Aluminium-Tube mit HDPE-Drehverschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Telefon: 089 / 44 23 246 0
Telefax: 089 / 44 23 246 66
E-Mail: info@acis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

2200874.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.04.2019/04.09.2023

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.