

Nizoral 2 % Creme

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nizoral 2 % Creme

Zur Anwendung bei Erwachsenen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme zur Anwendung auf der Haut enthält 20 mg Ketoconazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Stearylalkohol, Cetylalkohol und Propylenglycol.

Dieses Arzneimittel enthält 200 mg Propylenglycol pro Gramm Creme.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme zur Anwendung auf der Haut

Nizoral 2 % Creme ist eine weiße Emulsion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie von Dermatomykosen, wie z. B. Tinea pedis / cruris / corporis, Mikrosporien, Soormykosen.

Nizoral 2 % Creme ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nizoral 2 % Creme wird 1 - 2-mal täglich angewendet.

Art der Anwendung

Nizoral 2 % Creme wird auf die erkrankte Haut und die umgebende Hautfläche (ca. 1 - 2 cm) aufgetragen und anschließend solange mit dem Finger einmassiert, bis sie eingezogen ist.

Die übliche Therapiedauer beträgt bei Soormykosen 2 - 3 Wochen, bei Tinea cruris 2 - 4 Wochen, bei Tinea corporis 3 - 4 Wochen und bei Tinea pedis 4 - 6 Wochen.

Die Anzeichen der Erkrankungen gehen üblicherweise innerhalb der ersten 14 Tage nach Beginn der Behandlung deutlich zurück. Die Behandlung sollte zur Vermeidung eines Rezidivs mindestens einige Tage über das Verschwinden der Beschwerden hinaus fortgesetzt werden.

Der Patient wird in der Gebrauchsinformation darauf hingewiesen, einen Arzt aufzusuchen, falls die Anzeichen der Erkrankungen nicht innerhalb der ersten 14 Tage nach Behandlungsbeginn zurückgehen. Außerdem wird er auf die allgemeinen Hygieneregeln zur Vermeidung von Infektions- und Reinfektionsquellen hingewiesen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Nizoral 2 % Creme nicht in die Augen bringen!

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nizoral 2 % Creme bei Kindern (17 Jahre und jünger) ist nicht belegt.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Stearylalkohol und Cetylalkohol können örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.
- Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Hinweis:

Um einen Rebound-Effekt nach Absetzen einer vorangegangenen, längerfristigen, topischen Kortikosteroid-Behandlung zu vermeiden, wird empfohlen, eine milde topische Kortikosteroid-Behandlung zunächst morgens fortzuführen und abends Nizoral 2 % Creme aufzutragen. Die Steroidtherapie sollte über einen Zeitraum von 2 - 3 Wochen langsam ausgeschlichen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher keine bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ketoconazol bei Schwangeren vor. Nach topischer Applikation von Nizoral 2 % Creme auf die Haut von nicht-schwangeren Probanden ist kein Ketoconazol im Plasma messbar.

Ketoconazol ist plazentagängig. In Tierstudien nach systemischer Anwendung von Ketoconazol sind Fruchtschädigungen aufgetreten (siehe Abschnitt 5.3).

Es gibt keine bekannten Risiken, die mit der Anwendung von Nizoral 2 % Creme während einer Schwangerschaft in Verbindung stehen. Daher darf Nizoral 2 % Creme während der Schwangerschaft nach entsprechender Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ketoconazol während der Stillzeit vor. Nach topischer Applikation

von Nizoral 2 % Creme auf die Haut von nicht-stillenden Probanden ist kein Ketoconazol im Plasma messbar.

Ketoconazol geht in die Muttermilch über. Es gibt keine bekannten Risiken, die mit der Anwendung von Nizoral 2 % Creme während des Stillens in Verbindung stehen. Daher kann Nizoral 2 % Creme während der Stillzeit angewendet werden. Während der Stillzeit sollte Nizoral 2 % Creme nicht im Brustbereich angewendet werden. So wird ein Kontakt des Säuglings mit den behandelten Körperstellen vermieden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Nizoral 2 % Creme wurde an 1079 Teilnehmern in 30 klinischen Studien untersucht. Nizoral 2 % Creme wurde auf die Haut aufgetragen. Gemittelte Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien ergaben als häufigste Nebenwirkungen ($\geq 1\%$ Häufigkeit): Pruritus (2 %), Brennen (1.9 %), und Erythem (1 %) am Verabreichungsort.

Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die nach der Anwendung von Nizoral 2 % Creme in klinischen Studien und nach Markteinführung, einschließlich der oben genannten Nebenwirkungen, berichtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Organklasse	Nebenwirkungen		
	Häufigkeitskategorie		
	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Brennen	Bläschenbildung Kontaktdermatitis Ausschlag Hautschuppung Ödem	Urticaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem, Pruritus	Hautreaktionen: Blutungen, leichte Schmerzen, trockene Haut, Entzündungen, Hautreizungen, Parästhesien	

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

Topische Anwendung

Übermäßige topische Anwendung kann zu Erythem, Ödem und Brennen führen, die nach Beendigung der Behandlung wieder verschwinden.

Einnahme

Im Falle versehentlicher Einnahme sollten unterstützende und symptomatische Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur topischen Anwendung, Imidazol- und Triazol-Derivate, ATC Code: D01AC08

Ketoconazol, ein synthetisches Imidazoldioxolanderivat, ist ein potenter Inhibitor der Biosynthese des Ergosterins, einem Hauptsterin der Zellmembran von Hefen und anderen Pilzen. Ergosterin ist ein wichtiger Regulator der Membranpermeabilität. Ketoconazol verändert außerdem die Zusammensetzung anderer Lipidkomponenten in der Membran. In fungistatischer Konzentration kommt es zu einer Proliferation des Plasmalemmas und zu einer Verdickung der Zellwand. Diese morphologischen Veränderungen werden von Änderungen in der Membranpermeabilität begleitet, die zu einer selektiven Hemmung der Aufnahme von essentiellen nutritiven Substanzen führen können. In fungizider Konzentration kommt es zu einer Nekrotisierung des Zellinneren.

Pharmakologische Testungen zeigen, dass Ketoconazol gegen eine Vielzahl von Erregern (insbesondere Dermatophyten wie z. B. *Trichophyton sp.*, *Epidermophyton floccosum* und *Microsporum sp.*, Hefe, einschließlich *Malassezia spp.* und *Candida spp.*, Schimmel und andere pathogene Pilze) wirksam ist. Bei der Pathogenese der seborrhoischen Dermatitis spielt das vermehrte Vorkommen von *Malassezia*-Arten, insbesondere von *Malassezia furfur*, eine wichtige Rolle. Die Wirkung von Ketoconazol gegenüber *Malassezia* Arten ist besonders ausgeprägt.

Nizoral 2 % Creme

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach topischer Anwendung von Ketoconazol 2 % Creme auf der Haut von Erwachsenen waren keine Plasmakonzentrationen von Ketoconazol nachweisbar.

In einer Studie mit Kleinkindern mit seborrhoischer Dermatitis (n = 19), wobei täglich ca. 40 g Ketoconazol 2 % Creme auf 40 % der Körperoberfläche aufgetragen wurden, wurden bei 5 Kleinkindern Plasmakonzentrationen von Ketoconazol im Bereich von 32 bis 133 ng/ml nachgewiesen.

Die Hautpenetration von Ketoconazol bleibt auf die oberflächlichen Hautschichten beschränkt. Die höchsten Konzentrationen fanden sich im *Stratum corneum* und am Übergang zum *Stratum granulosum*.

Im *Stratum corneum* wurden hohe Konzentrationen von Tritium markierter Substanz innerhalb von 1 Stunde nach Applikation gefunden. Eine verlängerte Kontaktzeit (16 Stunden) zwischen Haut und Creme hatte keinen Einfluss auf die Penetrationskinetik.

Verteilung

Plasmakonzentrationen von Ketoconazol konnten nach topischer Anwendung von Nizoral 2 % Creme auf der Haut von Erwachsenen nicht festgestellt werden.

In einer Studie mit Kleinkindern mit seborrhoischer Dermatitis (n = 19), wobei täglich ca. 40 g Nizoral 2 % Creme auf 40 % der Körperoberfläche aufgetragen wurde, wurden bei 5 Kleinkindern Plasmakonzentrationen von Ketoconazol im Bereich von 32 bis 133 ng/ml festgestellt.

Daten zur topischen Verträglichkeit

Studien zur subakuten dermalen Toxizität von Ketoconazol wurden am Kaninchen durchgeführt. Auf intakte, rasierte Haut von Kaninchen wurde für 30 Tage 1x täglich Ketoconazol Creme (2 %), in einer Menge von 0,5 bis 2 g/kg Körpergewicht aufgetragen. Es waren lediglich kaum sichtbare Anzeichen einer Irritation sowohl in der Placebo-Gruppe als auch in allen Dosisgruppen zu beobachten.

Daten zur systemischen Verträglichkeit

Da Ketoconazol bei topischer Applikation nur in Spuren verfügbar ist und es nicht zu einem messbaren Nachweis im Plasma kommt, sind keine systemischen Effekte zu erwarten. Die Daten zur systemischen Verträglichkeit wurden daher nach oraler Gabe ermittelt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die orale LD50 lag bei Mäusen über 600 mg/kg KG und bei Ratten und Meerschweinchen um 200 mg/kg KG.

Chronische Toxizität

An Ratten und Hunden (3 bis 12 Monate) zeigten Dosen bis zu 10 mg/kg KG keine Unterschiede zu den Kontrollgruppen. Wichtigstes Zielorgan bei toxischer Überdosierung war die Leber.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Es ergaben sich keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften von Ketoconazol.

Ketoconazol zeigte in Langzeitstudien an Ratte und Maus keine onkogenen Eigenschaften.

Reproduktionstoxizität

Systemisch verabreicht beeinträchtigt Ketoconazol bei Ratten Fertilität und Embryonalentwicklung und führt zu Missbildungen des Skeletts und des kardiovaskulären Systems.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol
Stearylalkohol (Ph.Eur.)
Hexadecan-1-ol
Isopropylmyristat (Ph.Eur.)
Natriumsulfit
Polysorbat 60
Polysorbat 80
Sorbitanstearat
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

je nach Importland:

Rumänien:

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Bulgarien:

Nicht über 25 °C lagern.

Nach Anbruch 6 Monate Haltbar

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit 15 g Creme

Aluminiumtube mit 30 g Creme

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den regionalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006852.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15.07.2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig