

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imazol[®] comp. Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält:

Wirkstoffe:

Clotrimazol 10 mg

Prednisolonacetat (Ph. Eur.) 5 mg

Hexamidindiisetonat 2,5 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme zum Auftragen auf die Haut.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dermatomykosen, die mit Clotrimazol behandelt werden können, und begleitende bakterielle Superinfektionen, bei denen Hexamidin indiziert ist (z.B. Interdigitalmykosen), sowie zur Behandlung von entzündlichen Hautveränderungen im Rahmen der Dermatomykose, bei denen schwach wirksame, topisch anzuwendende Glukokortikosteroide angezeigt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 1 Monat

Soweit nicht anders verordnet, sollen die erkrankten Hautstellen zweimal täglich, morgens und abends, mit Imazol[®] comp. Creme eingerieben werden. Für eine ca. handtellergröße Fläche ist ein etwa 0,5 cm langer Cremestrang ausreichend.

Imazol[®] comp. Creme sollte dünn auf die erkrankten Hautstellen und geringfügig über die Randbezirke hinaus aufgetragen werden.

Imazol[®] comp. Creme soll bis zum Abklingen der entzündlichen Begleiterscheinungen, in der Regel höchstens 1 Woche, angewendet werden.

Nach Abklingen der entzündlichen Erscheinungen muss bis zur völligen Abheilung der Pilzinfektion mit einem Antimykotikum ohne Kortikoidzusatz (z.B. Imazol[®] Creme plus oder Imazol[®] Paste) weiterbehandelt werden.

Es liegen keine Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Imazol[®] comp. Creme bei Kindern unter 1 Monat vor.

Es liegen begrenzte Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Imazol[®] comp. Creme bei Patienten über 65 Jahren vor.

4.3 Gegenanzeigen

Spezifische Hauterkrankungen (Syphilis, Tuberkulose), Windpocken, sonstige Virusinfektionen (z.B. durch Herpes simplex-Viren), parasitäre Infektionen, Impfreaktionen, rosazeaartige (periorale) Dermatitis, Rosazea.

Imazol® comp. Creme darf nicht auf offenen Wunden und nicht im Gesicht angewendet werden.

Überempfindlichkeit gegen Clotrimazol, Hexamidiniisetionat und damit verwandte Amidine, Prednisolonacetat, Butylhydroxyanisol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Imazol® comp. Creme.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Imazol® comp. Creme sollte nicht im Bereich der Augen angewendet werden.

Imazol® comp. Creme sollte nicht auf die Glans penis aufgetragen werden.

Imazol® comp. Creme sollte nicht unter Okklusivbedingungen (Pflaster etc.) angewendet werden.

Wegen seines Glukokortikoidgehaltes sollte Imazol® comp. Creme nicht auf großen Flächen (mehr als 10% der Körperoberfläche) und nicht über längere Zeit (länger als 1 Woche) angewendet werden.

Imazol® comp. Creme sollte nicht auf Schleimhäute aufgetragen werden.

Butylhydroxyanisol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

Beim ersten Auftreten von Anzeichen für eine lokale oder generalisierte Überempfindlichkeit oder für eine lokale Reizung muss die Behandlung mit Imazol® comp. Creme abgebrochen werden.

Sehstörung:

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Kinder

Besondere Vorsicht ist bei Kindern erforderlich, da sie eine größere Körperoberfläche im Verhältnis zum Körpergewicht aufweisen.

Ältere Menschen

Besondere Vorsicht ist bei älteren Menschen infolge abgeschwächter Barriereleistung der Hornschicht (Altershaut) erforderlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Imazol® comp. Creme verringert die Wirksamkeit von Amphotericin und anderen Polyen-Antibiotika (Nystatin, Natamycin).

Prednisolonacetat kann die Wirksamkeit von topischen Steroidantibiotika und Chemotherapeutika (Typ quartäre Ammoniumbasen) herabsetzen.

Werden auf den betroffenen Hautpartien Deodorants oder Kosmetika verwendet, kann eine Minderung der Wirksamkeit von Imazol® comp. Creme nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen unzureichende klinische Daten zur Anwendung von Imazol comp. Creme während der Schwangerschaft vor. Die vorliegenden tierexperimentellen Studien deuten auf kein toxikologisch relevantes Risiko bei therapeutischer Anwendung hin.

Imazol® comp. Creme kann während der Schwangerschaft nach Nutzen/Risikoabwägung und unter Beachtung der allgemeinen Anwendungshinweise angewendet werden.

Stillzeit

Es liegen unzureichende klinische Daten zur Anwendung von Imazol® comp. Creme während der Stillzeit vor. Es ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe von Imazol® comp. Creme in die Muttermilch übergehen. Aufgrund der anzunehmenden eher geringen systemischen Exposition bei lokaler Anwendung ist mit dem Stillen für den Säugling vermutlich kein Risiko verbunden. Imazol® comp. Creme kann in der Stillzeit nach Nutzen/Risikoabwägung angewendet werden. Allerdings sollte Imazol® comp. Creme von Stillenden nicht im Bereich der Brust angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Imazol® comp. Creme auf die Fertilität vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<u>MedDRA Systemorganklassen</u>	<u>Häufig</u>	<u>Nebenwirkungen</u>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Reizerscheinungen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Aufgrund des Glukokortikoidzusatzes sind besonders bei großflächiger (mehr als 10% der Körperoberfläche) und/oder lang dauernder Anwendung (mehr als 3 - 4 Wochen) sowie unter Okklusivverbänden Hautveränderungen, wie Dünnerwerden der Haut (Atrophien), bleibende Erweiterung der Hautgefäße (Teleangiektasien), Streifenbildung der Haut (Striae distensae), akneförmige Erscheinungen, rosazeaartige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Hypertrichosis, eine systemische Resorption und damit das Risiko systemischer Effekte, wie Suppression des Regelkreises Hypothalamus-Hypophyse-Nebenniere, Cushing-Syndrom nicht auszuschließen.

Bei der üblichen Anwendungsdauer (höchstens 1 Woche) treten in der Regel keine systemischen oder lokalen Nebenwirkungen auf.

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur topischen Anwendung/Kortikosteroide, Dermatologische Zubereitungen
ATC-Code: D01AC01/D07AA03

Clotrimazol:

Clotrimazol verfügt über ein breites Spektrum antimykotischer Wirkung *in vitro* und *in vivo*, das Dermatophyten, hefeähnliche Pilze, Schimmelpilze und dimorphe Pilze umfasst.

Unter geeigneten Prüfbedingungen liegen die MHK-Werte für diese Pilzspezies gewöhnlich im Bereich von weniger als 0,062 -4 (-8) µg/ml Substrat. Clotrimazol ist in seinem Wirkmechanismus primär fungistatisch. Die Wirkung *in vitro* ist begrenzt auf proliferierende Pilzelemente, Pilzsporen sind nur wenig empfindlich. Die Substanz wirkt bei Pilzen als Hemmer der Ergosterol-Synthese, wodurch es zu strukturellen und funktionellen Störungen der Zytoplasmamembran kommt.

Die Resistenzsituation für Clotrimazol kann als günstig angesehen werden: Primär resistente Varianten sensibler Pilzspezies sind sehr selten, die Entwicklung einer sekundären Resistenz bei sensiblen Pilzen wurde unter therapeutischen Bedingungen bisher nur ganz vereinzelt beobachtet.

Hexamidin:

Hexamidin/Hexamidindiisetonat gehören zu einer homologen Reihe der Diamidine, die seit langem als Chemotherapeutika Anwendung finden. Innerhalb der homologen Reihe der Diamidine steigt die antimikrobielle Wirksamkeit mit der aliphatischen Kettenlänge und erreicht ihr Maximum mit 6 CH₂-Gruppen, also mit Hexamidin. Diese Wirksamkeit richtet sich hauptsächlich gegen grampositive Pathogene (z.B. *Streptococcus* sp., *Staphylococcus aureus*), jedoch auch gegen einige gramnegative Bakterien und Pilze (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*-Arten).

Untersuchungen zeigten, dass die Kombination von Clotrimazol mit Hexamidindiisetonat im Gegensatz zu Clotrimazol alleine nicht nur grampositive, sondern auch gramnegative Keime abtöten. Darüber hinaus bewirkten beide Stoffe in Kombination im Agar-Diffusionstest nicht nur eine Wachstumshemmung, sondern eine Abtötung von Hefepilzen (*Candida*).

Prednisolon-21-acetat:

Prednisolon-21-acetat ist ein nicht halogeniertes Kortikoid. Es gehört zu den schwächer wirksamen Kortikoiden und besitzt eine relative antiphlogistische Stärke von 4 (bezogen auf Hydrokortisonacetat). Prednisolon-21-acetat besitzt eine antiphlogistische und antiallergische Wirksamkeit und hemmt die subjektiven Beschwerden wie Juckreiz, Brennen oder Schmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Clotrimazol:

Pharmakokinetische Studien nach dermalen oder vaginalen Anwendung zeigten, dass Clotrimazol nur gering mit <2 bzw. 3 - 10% der Dosis resorbiert wird. Die daraus resultierenden Plasmaspitzenkonzentrationen des Wirkstoffes belaufen sich auf <10 ng/ml und führen nicht zu messbaren systemischen Wirkungen oder Nebenwirkungen.

Hexamidin:

Zur Pharmakokinetik sind nur tierexperimentelle Daten verfügbar. Auf Grundlage der vorliegenden experimentellen Daten kann eine kutane Resorption von Hexamidin nicht sicher ausgeschlossen werden.

Prednisolon-21-acetat:

Mit der vorliegenden galenischen Formulierung wurden keine Penetrations- und Resorptionsstudien durchgeführt. Aus der Literatur geht hervor, dass Prednisolon nach Freisetzung aus der Cremegrundlage in die Haut diffundiert. Die Penetrationsraten liegen ohne Okklusion im Bereich zwischen 1% und 2%. Bei verminderter Barrierefunktion der Hornschicht, im intertriginösen Bereich und bei Anwendung von okklusiven Verbänden können sie erhöht sein. Der Permeations- und Penetrationsanteil hängt ab von der Körperregion, dem Zustand der Haut, der galenischen Formulierung (Vehikel), dem Alter und dem Applikationsmodus. Der Wirkstoff wird in den obersten Hautschichten gespeichert und langsam in die Epidermis abgegeben. Dieser Depoteffekt führt zu einer verlängerten Wirkung. Die Metabolisierung und Elimination von Prednisolon geschieht größtenteils peripher. Eine Resorption aus dem Hautbereich in die Blutbahn erfolgt im Allgemeinen nur sehr langsam und in kleinsten Mengen. Eine Beeinträchtigung der NNR-Funktion wurde nicht beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die therapeutische Verwendung von Clotrimazol, Hexamidindiisetonat und Prednisolon-21-acetat in lokalen antimikrobiellen Präparaten kann als toxikologisch unbedenklich angesehen werden. Für Clotrimazol wurden nach oraler Applikation an Nagern, Hunden und Katzen LD50-Werte zwischen 700 und über 2000 mg/kg ermittelt.

Für Hexamidin (berechnet als freie Base) wurde die LD50 an der Maus mit 17 mg/kg nach intravenöser bzw. 62 mg/kg nach subkutaner Applikation bestimmt.

Die lokale Verträglichkeit von Clotrimazol und Hexamidindiisetonat ist sehr gut.

Für Clotrimazol und Hexamidindiisetonat wurde an der Konjunktivaschleimhaut von Kaninchen keine primäre Reizwirkung festgestellt.

Für Prednisolon-21-acetat als kortikoide Wirkstufe I sind insbesondere bei der empfohlenen Anwendungsdauer (von in der Regel höchstens 1 Woche) weder systemische noch kortikoidtypische lokale Nebenwirkungen zu erwarten.

Allergisch bedingte Hautunverträglichkeitsreaktionen auf Clotrimazol, Hexamidindiisetonat und Prednisolon-21-acetat wurden trotz jahrelanger breiter Anwendung nur sehr selten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.), Dimeticon, Natriumedetat (Ph. Eur.), dickflüssiges Paraffin, Octyldodecanol (Ph. Eur.), Poly(oxy-ethylen)-6-glycerol-mono/dialkanoat (C12-C18), Polyethylenglycol-1500-mono/distearat, Citronensäure-Monohydrat, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch der Tube sollte die Creme nicht länger als 1 Monat verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tube mit 20 g Creme

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires Bailleul S.A.
14-16 Avenue Pasteur
L-2310 Luxembourg
LUXEMBURG

8. ZULASSUNGSNUMMER

49824.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 9. Juli 2003

Datum der Verlängerung der Zulassung 27. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

06/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig