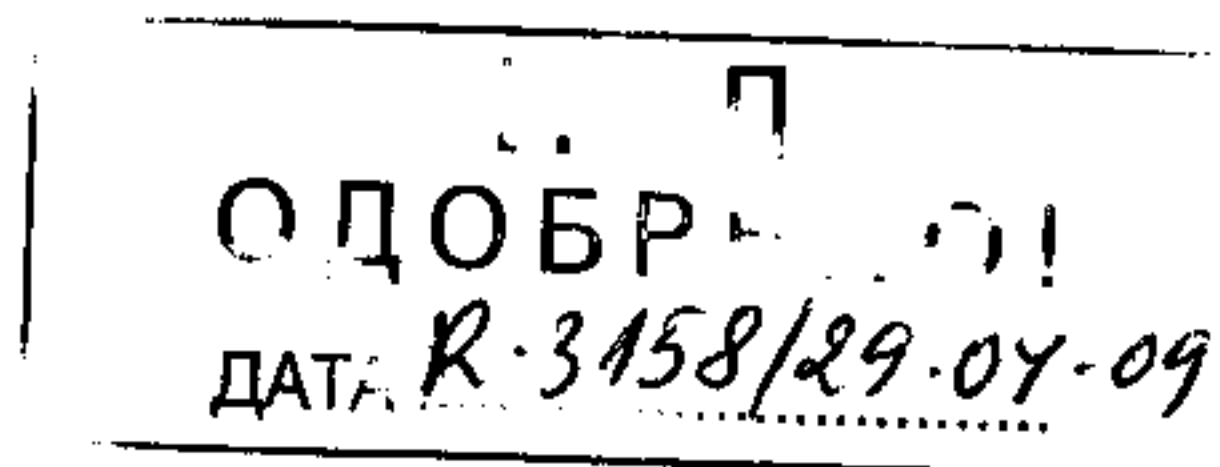


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MYCOSPOR 1% cream
МИКОСПОР 1% крем



2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 g крем съдържа 0,01 g бифоназол.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прилагане върху кожата

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Кожни микози, причинени от инфекции с дерматофити, гъбички, плесени и други фунги, в т. ч. *Malassezia furfur* и *Corynebacterium minutissimum*: tinea pedum, tinea manuum, tinea corporis, tinea inguinalis, pityriasis versicolor, повърхностни кандидози и еритразма.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Кремът се използва един път дневно, за предпочитане вечер преди лягане. Продуктът трябва да се нанася на тънък слой върху засегнатата кожа и се втрива в нея.

За постигане на продължителен резултат лечението с крем, съдържащ бифоназол, трябва да бъде проведено докрай и за подходящ период от време. Обикновено продължителността на лечение е следната:

При микози, атлетично стъпало (тиней педум, тиней педум интердигиталис):	3 седмици
Микози на тялото, ръцете и кожни гънки (тиней корпорис, тиней манум, тиней ингуиналис):	2-3 седмици
Питириазис версиколор, еритразма:	2 седмици
Повърхностни кандидози на кожата:	2-4 седмици

Малко количество от крема обикновено е достатъчно за лечението на кожен участък с големината на човешка длан.

Употреба при деца

Не са провеждани задълбочени изследвания при деца. От оценката на докладваните клинични данни не съществуват указания, че могат да се очакват вредни ефекти при деца.



При бебета, обаче, бифоназол трябва да се прилага само под медицинско наблюдение.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към бифоназол или някое от помощните вещества на лекарствения продукт - цетостеарилов алкохол.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите с анамнестични данни за реакции на свръхчувствителност към други имидазолови противогъбични лекарства (напр. еконазол, клотпримазол, миконазол) трябва да приемат бифоназол съдържащи продукти с внимание.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти

Не са проведени проучвания върху лекарствените взаимодействия.

4.6 Бременност и кърмене

4.6.1 Бременност

Преклинични данни за безопасност и фармакокинетичните данни при хора не показват наличие на вредни ефекти върху майката и детето при прилагане на бифоназол по време на бременност. Следователно няма клинични данни.

През първите 3 месеца от бременността бифоназол трябва да се използва само след оценка на отношението полза:риск от лекар.

4.6.2 Кърмене

Не е известно дали бифоназол се екскретира в кърмата.

Екскрецията на бифоназол в кърмата е проучвано при животни.

Бифоназол трябва да се използва само след оценка на отношението полза:риск от лекар.

По време на кърмене бифоназол не трябва да се прилага в обсатта на гърдите.

4.6.3 Фертилитет

Преклиничните проучвания не показват данни, че бифоназол може да увреди фертилитета при мъже и жени.

4.7 Способност за шофиране и работа с машини

Не се наблюдават ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представените нежелани реакции се представени по MedDRA и са въз основа на спонтанните доклади, по този начин не е уместно подреждането по според SOMS категории по честота.

- Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение



Болка на мястото на приложение, периферен оток (на мястото на приложение)

• Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Контактен дерматит, алергичен дерматит, еритема, сърбеж, уртикария, мехури, лющене на кожата, екзема, суха кожа, мацериране на кожата, зачервяване на кожата.

Тези нежелани реакции са обратими след прекратяване на лечението.

4.9 Предозиране

Не е приложено.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група имидазолови деривати

АТС код: DO 1A C10

Бифоназол е дериват на имидазола с широк антимикотичен спектър на действие, който включва дерматофити, гъбички, плесени и други фунги, като напр. *Malassezia furfur*. Той е ефективен също и при *Corynebacterium minutissimum*.

MIC-стойности за посочените видове в границите на по-малко от 0,062-4 (-16) $\mu\text{g/ml}$ субстрат. Бифоназол показва ясно изразена фунгицидна активност към дерматофити, по-специално *Trichophyton* spp. Пълният фунгициден ефект се достига при концентрация от около 5 $\mu\text{g/ml}$ и при продължителност на лечение от 6 часа. Върху гъбички, напр. *Candida* species, при концентрация от 1-4 $\mu\text{g/ml}$ ефектът на бифоназол е основно фунгистатичен, докато при концентрации от 20 $\mu\text{g/ml}$ той е фунгициден.

При Грам-положителните коки – с изключение на ентерококите – бифоназол показва MIC-стойности между 4 и 16 $\mu\text{g/ml}$. При *Corynebacteria* MIC-стойностите са между 0.5 и 2 $\mu\text{g/ml}$.

Резистентността при бифоназол е благоприятна. Варианти на първична резистентност на чувствителни фунгални видове са много редки. Проучванията досега не са дали никакви доказателства за развитие на вторична резистентност в първично чувствителни видове/щамове.

Механизъм на действие

Бифоназол инхибира биосинтезата на ергостерола на две различни нива, което разграничава бифоназол както от останалите азолови деривати, така и от другите антифунгални средства, които действат само върху едно ниво. Инхибирането на синтеза на ергостерола води до структурно и функционално увреждане на цитоплазмената мембрана.

5.2 Фармакокинетични ефекти

Абсорбция

Бифоназол прониква добре в инфектираните кожни слоеве. Шест часа след прилагане концентрациите в различните кожни слоеве достигат 1000 $\mu\text{g/cm}^3$ в горния слой на епидермиса (*stratum corneum*) и до 5 $\mu\text{g/cm}^3$ в *stratum papillare*. Всички определени концентрации следователно са в обхвата на надеждната антимикотична активност.



Времето за пребиваване в кожата – измерено посредством защитното действие срещу инфекции при морски свинчета – е 36-48 часа за бифоназол крем.

Фармакокинетични изследвания след външно нанасяне върху интактна/здрава човешка кожа са показали, че много малко количество бифоназол се абсорбира (0,6-0,8 % от дозата); серумните концентрации в резултат на това са били винаги под наблюдаваната граница (i.e. < 1 ng/ml). Лека абсорбция е била наблюдавана само след нанасяне на продукта върху възпалена кожа (i.e. 2-4 % от съответната доза). С оглед на екстремно ниските плазмени концентрации (обикновено под 5 ng/ml) след външна употреба не се появява системен ефект.

Изследване с многократна доза с прилагане на две дози от 50 mg бифоназол (1 % гел за глава) в продължение на 5 дни е бил проведен с 8 здрави жени. Геометричните показатели на плазмената концентрация на бифоназол през първия ден са били от порядъка 0,024-0,062 µg/ml, а през петия ден: 0,15 до 0,18 µg/ml. Те не са по-високи отколкото във всички преди това проведени изследвания със здрави доброволци и пациенти с 1% крем и разтвор.

Бифоназол преминава плацентната балиера при плъхове.

5.3 Предклинични данни за безопасност

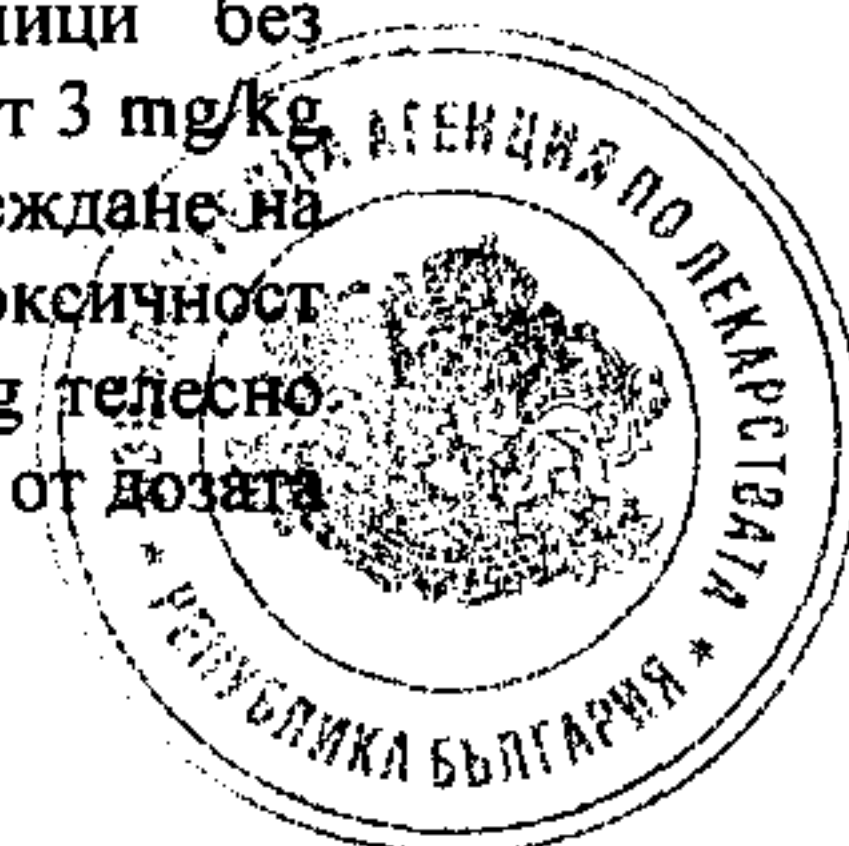
Преки клиничните данни не разкриват специални увреждания при хората, въз основа на конвенционални проучвания на остра токсичност и генотоксичност. Ефекти върху черния дроб (ензимна индукция, мастна дегенерация) са наблюдавани при проучвания за хронична токсичност с перорално приложение, но само при експозицията с излишък на максимална човешка експозиция показва малко значение при клинична употреба. Не са проведени проучвания върху канцерогенността с бифоназол.

При проучвания на репродукцията при плъхове и зайци, перорални дози от 30 mg/kg телесно тегло и по-високи дози водят до ембрио- и фетотоксичност, включително летални случаи. Като се има предвид ниската абсорбция на активната съставка, приложена върху кожата, тези резултати имат малко значение за клиничната употреба. Не е наблюдавано увреждане на мъжкия или женски фертилитет при плъхове с перорални дози до 40 mg/kg телесно тегло.

Остра, хронична токсичност

Острата орална токсичност за активната субстанция (LD50) е по-висока от 2000 mg/kg телесно тегло при мишки и плъхове, като е по-висока от 500 mg/kg телесно тегло при зайци и кучета.

В изследвания за субакутна и субхронична токсичност с перорално прилагане на изследваната субстанция у плъхове в дози до 50 mg/kg телесно тегло (до 13 седмици), са били отбелязани индикации за ензимна индукция. Обаче хистопатологични изследвания не са открили никакви симптоми за увреждане на черния дроб или други паренхимни органи. При кучета перорална доза до и включително 1 mg/kg телесно тегло са добре понесени при изследване с продължителност от 13 седмици без токсикологично значими симптоми. Обаче прилагането на бифоназол в дози от 3 mg/kg телесно тегло и по-високи предизвиква ясно изразено свързано с дозата увреждане на органи. Това е видно особено при едно 6-месечно изследване на хроничната токсичност при кучета с перорално приемане на бифоназол в дози от 3, 10 и 30 mg/kg телесно тегло. В това изследване са били наблюдавани ясни доказателства за зависима от дозата



мастна дегенерация на черния дроб, както и свързани с дозата доказателства за общи матurationни нарушения.

Проучвания за оценяване на дермалната толерантност са проведени със зайци. След субакутна дермална апликация на дози от 300 mg/kg телесно тегло от бифоназол крем и разтвор (отговарящи на 3 mg/kg телесно тегло) в продължение на 3 седмици са били наблюдавани леки кожно-иритиращи ефекти (подуване, зачервяване), които биха могли да бъдат приписани на помощните вещества 2-октододеканол (в крема) и съответно на изопропилов миристат (в разтвора). Няма показания за промени, причинени специално от лекарственото вещество, като никакви указания или системни ефекти не са били наблюдавани. Следователно може да се каже, че много малка част от активната съставка се абсорбира посредством кожата. В първичен иритационен тест са получени добри резултати за поносимост към формата от страна на кожата, лигавицата и очите.

Репродуктивна токсикология:

Изследвания върху тератогенността и ембриотоксичността са проведени със зайци и плъхове с дози от активната съставка съответно до 30 и 100 mg/kg телесно тегло, приложени със сонда в хранопровода. При плъхове токсичната доза от 100 mg/kg телесно тегло у майките е довела до забавена скелетно развитие, което може да се обясни като вторичен ефект. Обаче дози до и включително 30 mg/kg телесно тегло са били толерирани без увреждане, що се отнася до феталното развитие на ембрионите. При зайци дози от 10 mg/kg телесно тегло не са оказали ефект върху развитието на ембрионите и тя не е била нито ембриотоксична, нито специфично тератогенична. Обаче дози от 30 mg/kg телесно тегло са предизвикали сериозни ембриотоксични ефекти.

В изследване върху пери- и постнаталното развитие с плъхове, материалната токсична доза от 40 mg/kg телесно тегло е доказано, че тя е летална за фетуса. Обаче доза от 20 mg/kg телесно тегло не е имала нежелани ефекти върху поколението или пери- и постнаталното развитие на младите животни.

Изследвания върху фертилитета при плъхове с прилагане на дози до 40 mg/kg телесно тегло през хранопровода не са дали доказателства за влияние върху фертилността или общата репродуктивност на животните.

Мутагенност

За изследване възможността за мутагенен потенциал на бифоназол е проведен салмонелен/микрозомен тест за детекция на определени мутагенните ефекти, микронуклеарен тест за изчисляване на хромозомните мутации и доминантен летален тест като индикатор на специфичните за степента ефекти върху спермиогенезата. Нито едно от тези проучвания не е показало наличието на някакъв мутагенен ефект на бифоназол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества:

Бензилов алкохол, цетостеарилов алкохол, цетилов палмитат, 2-октилдодеканол, полисорбат 60, дестилирана вода, сорбитанов моностеарат.

6.2 Несъвместимости:

Не се приложени.



6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални указания за употреба:

Няма.

6.5 Вид и съдържание на опаковките:

15 g туба

6.6 Указания за употреба /боравене:

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се допуска контакт с очите.

В случаи на известна свръхчувствителност към цетостеариловия алкохол е препоръчително да се използват форми без цетостеарилов алкохол (напр. разтвор с бифоназол) вместо крем.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG

13342 Berlin

Германия

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20060334

9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

П-13756 / 07.07.2006

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

07 април 2009 година

