

Příloha č. 2 ke sdělení sp.zn. sukls182873/2010

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. Název přípravku

Canespor 1x denně krém

### 2. Kvalitativní a kvantitativní složení

100 g krému obsahuje bifonazolium 1 g

Pomocné látky: cetylstearylalkohol

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. Léková forma

Krém

Popis přípravku: měkký, bílý krém

### 4. Klinické údaje

#### 4.1. Terapeutické indikace

Kožní mykózy tinea pedum, tinea manuum, tinea corporis, tinea inguinalis, pityriasis versicolor, povrchové kandidózy, erythrasma.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Canespor 1x denně se na postižená místa nanáší v tenké vrstvě 1 x denně, nejlépe večer před spaním. Před nanesením krému je vhodné postižená místa omýt a důkladně osušit. Proužek krému dlouhý asi 1 cm většinou postačuje k ošetření plochy asi velikosti dlaně.

U jednotlivých druhů onemocnění se doporučuje tato průměrná délka léčby:

mykózy nohou, mykózy mezivrstí	3 týdny
mykózy trupu, rukou a kožních záhybů	2 až 3 týdny
pityriasis versicolor, erythrasma	2 týdny
povrchové kožní kandidózy	2 až 4 týdny

Aby se zabránilo opakování nákazy, je naprosto nezbytné pokračovat v léčbě ještě 1- 2 týdny po vymizení příznaků nebo po vymizení obtíží, ale délka léčby by se v zásadě měla řídit povahou onemocnění.

Canespor 1x denně nepáchne a dobře se smývá.

#### 4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita k bifonazolu nebo k pomocným látkám obsažených v přípravku.

#### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s anamnézou hypersenzitivních reakcí na ostatní fungicidní látky odvozené od imidazolu (např. ekonazol, klotrimazol, mykonazol) musí používat produkty obsahující bifonazol s opatrností.

U kojenců a dětí do 3 let smí být přípravek Canespor 1x denně podáván jen pod pravidelným lékařským dohledem.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nejsou známy.

#### **4.6. Těhotenství a kojení**

Na základě předklinických studií zaměřených na bezpečnost bifonazolu a farmakokinetických studií u lidí je nepravděpodobné, že by byl Canespor 1x denně škodlivý pro matku a dítě v průběhu těhotenství. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné klinické údaje, by měl být bifonazol v prvních 3 měsících těhotenství používán pouze po lékařském zvážení rizik a přínosů léčby.

Není známo, zda je u lidí bifonazol vylučován do mateřského mléka.

Vylučování bifonazolu do mléka bylo studováno pouze u zvířat.

Kojící ženy by měly vzhledem k nedostatku údajů používat bifonazol pouze po lékařském zvážení rizik a přínosů léčby.

Během kojení by bifonazol neměl být aplikován na hrudní oblast.

Předklinické studie neprokázaly škodlivý vliv bifonazolu na lidskou plodnost.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

*Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání*

Bolest v místě aplikace, periferní edém (v místě aplikace)

*Poruchy kůže a podkoží*

Kontaktní dermatitida (zčervenání, olupování), alergická dermatitida, erytém, svědění, vyrážka, kopřivka, puchýř, exfoliace, ekzém, suchá pokožka, podrážděná pokožka, macerace pokožky, pocit pálení pokožky

Tyto nežádoucí účinky jsou reverzibilní a po ukončení léčby odezní.

## 4.9. Předávkování

Není známo

## 5. Farmakologické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotikum, ATC kód: D01AC10

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Bifonazol je imidazolový derivát, antimykotikum se širokým spektrem účinku.

#### Mechanismus účinku

Bifonazol inhibuje biosyntézu ergosterolu na dvou různých úrovních.

Blokuje přeměny 24-methylendihydrolanosterolu v desmethylsterol a dále inhibuje hydroxymethylglutaryl -koenzym A . Tento dvojitý mechanismus je zodpovědný za primárně fungicidní aktivitu bifonazolu proti dermatofytům .Tím se odlišuje od azolových derivátů a od ostatních antifungálních látek, které působí pouze na jedné úrovni. Inhibice syntézy ergosterolu vede k funkčním a strukturálním poruchám cytoplazmatické membrány.

#### Farmakodynamické účinky

Bifonazol je antimykotikum se širokým spektrem antimykotického účinku zahrnující dermatofyty, kvasinky, plísně a ostatní patogenní houby jako je *Malassezia furfur*. Je také účinný proti *Corynebacterium minutissimum*.

Za vhodných podmínek jsou hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro uvedené typy patogenních hub v oblasti 0,062 až 4,0  $\mu\text{g/ml}$  ( výjimečně do hodnot 16,0  $\mu\text{g/ml}$  ) substrátu. Bifonazol vykazuje výrazný fungicidní účinek proti dermatofytům, především rodu *Trichofyton*. Kompletní fungicidní účinek je dosažen v koncentracích kolem 5,0  $\mu\text{g/ml}$  po alespoň šestihodinové expozici. U kvasinek, např. u druhu *Candida* je bifonazol fungistatický v koncentraci 1 - 4  $\mu\text{g/ml}$ , zatímco koncentrace 20  $\mu\text{g/ml}$  jsou fungicidní. U gram pozitivních koků s výjimkou enterokoků jsou hodnoty MIC bifonazolu mezi 4 a 16  $\mu\text{g/ml}$ . U korynebakterií jsou hodnoty MIC mezi 0,5 a 2  $\mu\text{g/ml}$ .

Z hlediska rezistence je situace u bifonazolu příznivá. Primárně rezistentní kmeny jsou vzácné. U primárně senzitivních kmenů zatím výzkumy neprokázaly vývoj sekundární rezistence.

### 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

## **Absorpce**

Bifonazol dobře penetruje do infikovaných kožních vrstev. Šest hodin po podání dosahují koncentrace v různých kožních vrstvách od 1000 µg/ml v povrchových vrstvách epidermis (stratum corneum) do 5 µg/cm<sup>3</sup> ve stratum papillare. Všechny zjištěné koncentrace spolehlivě vykazují antimykotický účinek.

Ochranný účinek proti infekci trval u morčat 48 - 72 hodin.

Farmakokinetické studie prováděné na zdravé kůži prokázaly, že z celkové dávky aplikované na kůži se vstřebává jen malé množství (0,6 - 0,8 %). Výsledné sérové koncentrace byly vždy pod detekovatelným limitem (tj. méně než 1 ng/ml). Mírná absorpce byla pozorována jen po aplikaci na kůži postiženou zánětem (2 – 4 % z celkové dávky).

Bifonazol u potkanů prochází placentární bariérou.

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinická data vycházející z konvenčních studií toxicity jednorázových dávek a genotoxicity nevykazují žádná zvláštní rizika pro člověka. Ve studiích toxicity opakovaných perorálně podávaných dávek byly pozorovány účinky na játra (indukce enzymů, tuková degenerace jater), které se projeví pouze při expozičních překračujících maximální expozici u lidí, což má pro klinické použití malý význam. Pro bifonazol nebyly provedeny žádné studie karcinogenity.

V reprodukčních toxikologických studiích u potkanů a králíků mělo perorální dávkování 30 mg/kg tělesné váhy za následek embryo- nebo fetotoxicitu včetně letálního účinku.

S přihlédnutím k nízkému vstřebávání účinné látky kůží mají tyto výsledky malou závažnost pro klinické užití. Při perorálním podávání dávek až do 40 mg/kg tělesné váhy nebyly zjištěny žádné poruchy fertility u samců ani samic potkanů.

#### Akutní toxicita

LD<sub>50</sub> bifonazolu po perorálním podání je u potkanů a myši vyšší než 2000 mg/kg tělesné hmotnosti, u králíků a psů nad 500 mg/kg tělesné hmotnosti.

Vzhledem k extrémně nízké plazmatické koncentraci (obvykle pod 5 ng/ml), není výskyt systémového účinku po lokální aplikaci pravděpodobný.

Toxikologické studie prokázaly dobrou lokální toleranci. Přesto však byla vzhledem k přítomnosti 2-octododekanolu pozorována mírná iritace kůže. Nebyl prokázán teratogenní účinek přípravku. U králíků byl však ve vysokých dávkách (30 mg/kg tělesné hmotnosti) pozorován embryotoxický účinek. Bifonazol neměl vliv na fertilitu a nevykázal žádné mutagenní vlastnosti.

#### Subakutní a chronická toxicita

U potkanů vyvolávaly perorální dávky do 50 mg/kg tělesné hmotnosti aplikované do 13 týdnů enzymatickou indukci. Histologicky však nebyly zjištěny známky poškození jater a dalších parenchymových orgánů. V 13-týdenní studii psů nezpůsobily perorální dávky do 1 mg/kg tělesné hmotnosti včetně žádné toxikologicky významné projevy. Podání bifonazolu v dávkách 3 mg/kg tělesné hmotnosti a více však vyvolalo orgánové poškození v závislosti na dávce, zvláště zřetelné v 6-měsíční chronické studii u psů s perorálními dávkami 3, 10 a 30 mg/kg tělesné hmotnosti. V této studii byla pozorována tuková degenerace jater v závislosti na dávce a celkové projevy poruchy dospívání.

Kožní dráždivost byla testována na králících. Po subakutní dermální aplikaci Canespor 1x denně krému v dávce 300 mg/kg (což odpovídá dávce bifonazolu 3 mg/kg tělesné hmotnosti) po dobu 3 týdnů byla pozorována mírná iritace kůže (otok, zčervenání), což může být přisuzováno 2-octododekanolu obsaženém v krému. Nebyly pozorovány žádné změny specificky způsobené aktivní substancí ani žádné systémové účinky. Lze tedy předpokládat, že kůže se absorbuje jen velmi malé množství aktivní substance. Jako dobré byly hodnoceny výsledky kožní, slizniční a oční dráždivosti přípravku.

#### Mutagenita, teratogenita a embryotoxicita

Případný mutagenní potenciál bifonazolu byl zjišťován mikrozomálním a mikronukleolárním testem, testem pro sledování chromozomální aberace a dominantním letálním testem jako indikátorem efektu na spermiogenesi. Žádný z těchto testů neprokázal mutagenní účinek bifonazolu.

Testy na teratogenní účinek a embryotoxicitu byly provedeny na králících a potkanech v dávkách 30 a 100 mg/kg tělesné hmotnosti podávaných ezofageální sondou. Toxické dávky u samic potkanů (100 mg/kg tělesné hmotnosti) vedly k retardaci vývoje skeletu plodu, což může být interpretováno jako sekundární efekt. Dávky do 30 mg/kg tělesné hmotnosti včetně však byly dobře tolerovány a nezpůsobily žádné poškození embryonálního ani fetálního vývoje. U králíků neměly dávky 10 mg/kg tělesné hmotnosti žádný účinek na vývoj embryí ani specifický teratogenní efekt. Dávky 30 mg/kg však vyvolaly závažné embryotoxické účinky.

Studie zaměřené na podávání bifonazolu v období prenatalního vývoje prokázaly, že dávka 40 mg/kg tělesné hmotnosti, která je toxická pro samici potkana je letální i pro plod. Dávka 20 mg/kg tělesné hmotnosti neměla nežádoucí účinky na mláďata v peri- ani postnatálním vývoji.

Pokusy na potkanech neprokázaly po dávce 40 mg/kg tělesné hmotnosti (podávané ezofageální sondou) vliv na fertilitu ani celkovou schopnost reprodukce.

## **6. Farmaceutické údaje**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Benzylalkohol, cetyl-palmitát, cetylstearylalkohol, oktyldodekanol, polysorbát 60, sorbitan- stearát, čištěná voda

## **6.2. Inkompatibility**

Nebyly zjištěny

## **6.3. Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

## **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Druh obalu:

lakovaná hliníková tuba s membránou, PE šroubovací uzávěr s otevíracím hrotem, krabička

Velikost balení: 15 a 35 g

## **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Canespor 1x denně se používá 1x denně, nejlépe večer před spaním. Aplikuje se v tenké vrstvě na postižená místa a vtírá se do kůže.

## **7. Držitel rozhodnutí o registraci**

Bayer s.r.o., Praha , Česká republika

## **8. Registrační číslo**

26/155/85-C

## **9. Datum první registrace/prodloužení registrace**

2.7.1985 / 30.7.2008

## **10. Datum revize textu**

27.10.2010