

## Кратка характеристика на продукта

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**  
**MYCOSPOR**  
**МИКОСПОР**

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**  
1 g крем съдържа 0.01 g bifonazole.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**  
Крем за употреба върху кожата

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Кожни микози, причинени от инфекции с дерматофити, гъбички, плесени и други фунгии, 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

Креъмът се използва веднъж дневно, за предпочитане вечер преди лягане. Продуктът се нанася на тънък слой върху засегнатата кожа и се втрива в нея. За постигане на продължителен резултат лечението с крем, съдържащ bifonazole, трябва да бъде проведено докрай и за подходящ период от време. Обикновено периодите на лечение са следните:

При микози, атлетично стъпало (тинеа педум, тинеа педум интердигиталис):	3 седмици
Микози на тялото, ръцете и кожни гънки (тинеа корпорис, тинеа манум, тинеа 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 с деца. От оценката на докладваните клинични данни не съществуват указания, че при децата могат да се очакват вредни ефекти. При бебета, обаче, bifonazole следва да се прилага само под медицинско наблюдение.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към bifonazole или някоя от другите съставки на лекарствения продукт, към цетостеарилалкохол.

**4.4 Предпазни мерки при употреба**  
Няма.

<b>МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО</b>	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13456/04.04.06	
693/28.03.06	<i>Mirle</i>



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти

Няма известни.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Предклинични данни за безопасност и фармакокинетичните данни при човека не показват наличие на вредни ефекти върху майката и детето при прилагане на bifonazole по време на бременност. Няма клинични данни за безопасност.

През първите 3 месеца от бременността да не се прилага bifonazole без предварителна консултация с лекар.

#### 4.7 Способност за шофиране и работа с машини

Не влияе.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции на базата на клинични изследвания и PMS-проучвания с всички форми за външна употреба, кодирани от COSTART и сортирани по честота на появата (n = 36351 пациенти, данни от 30.11.1998 година)

##### Честота на поява $\geq 0.01\% < 0.1\%$

Организъм като цяло: алергична реакция

##### Честота на поява $\geq 0.1 < 1\%$

Организъм като цяло: болка  
 Кожа и прилежащи участъци: контактен дерматит  
 екзема  
 пруритус  
 обрив (везикулобулозен)  
 изсъхване на кожата  
 неприятно усещане по кожата

Посочените нежелани реакции са обратими при прекратяване на лечението.

#### 4.9 Предозиране

Няма.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

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



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

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

Резистентност при bifonazole. 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.

Bifonazole задържа биосинтезата на ергостерола на две различни нива, което разграничава bifonazole както от останалите азолови деривати, така и от другите антифунгални средства, които действат само върху едно единствено ниво. Задържането на синтеза на ергостерола води до структурна и функционална недостатъчност на цитоплазмената мембрана.

## 5.2 Фармакокинетични ефекти

### Абсорбция

Bifonazole навлиза лесно 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 48-72 часа за bifonazole крем.

Фармакокинетични изследвания след външно нанасяне върху интактна/здрава човешка кожа са показали, че много малко количество bifonazole се абсорбира (0.6-0.8 % от дозата); серумните концентрации в резултат на това са били винаги под наблюдаваната граница (i.e. < 1  $\text{ng/ml}$ ). 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  $\text{ng/ml}$ ) след външна употреба не се появява систематичен ефект.

Изследване с многократна доза с прилагане на две дози от 50 mg bifonazole (1 % гел за глава) в продължение на 5 дни е бил проведен с 8 здрави жени. Геометричните показатели на плазмената концентрация на bifonazole през първия ден са били от порядъка 0.024-0.062  $\mu\text{g/ml}$ , а през петия ден 0.15 до 0.18  $\mu\text{g/ml}$ . Те не са по-високи отколкото във всички преди това проведени изследвания със здрави доброволци и пациенти с с 1% крем и разтвор.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### 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.

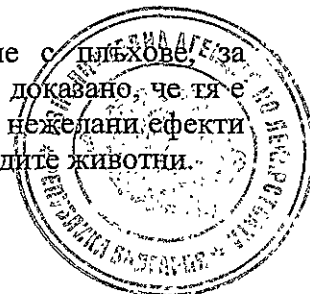
В изследвания за субакутна и субхронична токсичност с орално администриране на тестовата субстанция у плъхове в дози до 50 mg/kg телесно тегло (до 13 седмици), са били отбелязани индикации за ензимна индукция. Обаче хистопатологични изследвания не са открили никакви указания за увреждане на черния дроб или други паренхимни органи. При кучета орална доза до и вкл. 1 mg/kg телесно тегло са били добре приемани в изследване с продължителност от 13 седмици без токсикологично значими симптоми. Обаче прилагането на bifenazole в дози от 3 mg/kg телесно тегло и над нея предизвиква ясно изразено свързано с дозата увреждане на органи. Това е видно по-специално от едно 6-месечно изследване на хроничната токсичност при кучета с орално приемане на bifenazole в дози от 3, 10 и 30 mg/kg телесно тегло. В това изследване са били наблюдавани ясни доказателства за зависеща от дозата мастна дегенерация на черния дроб, както и свързани с дозата знаци на всеобщи матурационни нарушения.

Проучвания за определяне на размера на дермалната толерантност са били проведени със зайци. След субакутна дермална апликация на дози от 300 mg/kg телесно тегло от bifenazole 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 добавките 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 лекарственото вещество се абсорбира посредством кожата. В първичен иритационен тест са показани добри резултати за търпимост към формата от страна на кожата, лигавицата и очите.

#### Репродуктивна токсикология:

Изследвания върху тератогенността и ембриотоксичността са били проведени със зайци и плъхове с дози от лекарственото вещество до 30 и респ. 100 mg/kg телесно тегло, приложени през хранопровода. При плъховете 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 вкл. 30 mg/kg телесно тегло са били толерирани без всякакви поражения, що се отнася до феталното развитие на ембрионите. При зайците 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 едно изследване върху пери- и постнаталното развитие с плъхове, Еза матерналната токсична доза от 40 mg/kg телесно тегло е било доказано, че тя е фетолетална. 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 фертилността 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 bifenazole са били проведени салмонелен/микрзомен 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 bifenazole.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества:**

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

### **6.2 Несъвместимости:**

Няма известни

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални указания за употреба:**

Няма.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковките:**

15 gr туба

### **6.6 Указания за употреба /боравене:**

Съхранявайте лекарствения продукт на недостъпни за децата места.

Не допускайте контакт с очите.

В случай на известна свръхчувствителност към цетостеариловия алкохол е препоръчително да използвате форми без цетостеарилов алкохол (напр. разтвор с bifenazole) вместо крем.

## **7. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer HealthCare AG, Leverkusen, Germany

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

## **9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Август 2001 година

