

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Canespor 10 mg/ml soluție cutanată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție cutanată conține 10 mg bifonazol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție cutanată

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul micozelor tegumentelor determinate de dermatofiți, levuri, mucegaiuri și alți fungi (de exemplu, *tinea pedis*, *tinea manum*, *tinea corporis*, *tinea inguinalis*, *pitiriazis versicolor*, candidoză superficială).

Tratamentul eritrasmei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru obținerea unor rezultate definitive, tratamentul cu bifonazol trebuie continuat de-a lungul unei perioade adecvate. Durata uzuală a tratamentului:

- Micozele picioarelor, "picior de atlet" (*tinea pedum*, *tinea pedum interdigitalis*): 3 săptămâni.
- Micozele corpului, mâinilor și pliurilor tegumentare (*tinea corporis*, *tinea manuum*, *tinea inguinalis*): 2-3 săptămâni.

Pitiriazis versicolor, eritrasma: 2 săptămâni.

Candidoza superficială a pielii: 2-4 săptămâni.

Mod de administrare

Soluția cutanată se utilizează o dată pe zi, preferabil seara, înainte de culcare. Se aplică în strat subțire pe zona afectată și se masează; câteva picături (aproximativ 3 picături) sunt în general suficiente pentru tratarea unei zone de mărimea unei palme.

Copii

Nu s-au realizat studii aprofundate la copii. Datele clinice existente au indicat că se pot anticipa reacții adverse severe la copii. Totuși, la sugari, bifonazolul nu trebuie utilizat decât sub supraveghere medicală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienților cu istoric de reacții de hipersensibilitate la alte substanțe antifungice de tip imidazol (de exemplu, econazol, clotrimazol, miconazol) li se recomandă prudență la utilizarea medicamentelor conținând bifonazol.

A nu se lăsa medicamentul la vederea și îndemâna copiilor. A se evita contactul cu ochii.

A nu se înghiți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele limitate sugerează că ar fi posibilă o interacțiune între bifonazol cu utilizare topică și warfarină, ceea ce ar duce la creșterea INR-ului. Dacă bifonazolul este recomandat pacienților care urmează terapie cu warfarină, se recomandă o monitorizare atentă a parametrilor de coagulare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice despre utilizarea bifonazol la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate reproductivă la doze orale mari (vezi pct. 5.3), totuși astfel de efecte nu pot fi anticipate în cazul expunerii sistemice scăzute din cazul administrării topice (vezi pct. 5.2).

Bifonazol trebuie folosit în perioada sarcinii numai după o evaluare riguroasă a beneficiilor potențiale pentru mamă și a riscurilor impuse fătului. Ca măsură de precauție este de preferat a se evita utilizarea bifonazol în primul trimestru de sarcină.

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă bifonazol este excretat în laptele matern după administrare topică. Bifonazol este excretat în laptele matern după administrare intravenoasă (vezi pct. 5.3). Prin urmare nu poate fi exclus riscul pentru sugar. Decizia de a opri alăptarea sau de a temporiza tratamentul cu bifonazol va fi luată după o evaluare riguroasă a potențialului beneficiu pentru mamă și a riscului impus sugarului. În timpul alăptării Canespor nu va fi aplicat pe sâni.

Fertilitatea

Studiile preclinice nu au arătat că bifonazol afectează fertilitatea la femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Canespor nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Se utilizează următorii termeni și frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea de bifonazol :

Tulburări ale sistemului imunitar

- Foarte rare: reacții de hipersensibilitate;

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- Cu frecvență necunoscută: durere la locul de administrare, edem periferic sau local ;

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Cu frecvență necunoscută: dermatită de contact, dermatită alergică, eritem, prurit, rash, urticarie, pustule, exfolierea pielii, eczemă, xerodermie, iritație cutanată, macerarea pielii, senzație de arsură cutanată.

Aceste reacții sunt reversibile la oprirea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>.

4.9 Supradozaj

Nu există risc de intoxicație acută în urma aplicării unei supradoze (aplicare pe o arie întinsă în condiții favorabile pentru absorbție) sau a ingestiei accidentale.

În cazul ingestiei accidentale se recomandă lavaj gastric cât mai repede după ingestie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antifungice pentru uz dermatologic - Bifonazol, derivați de imidazol și triazol
Cod ATC: D01A C10

Bifonazolul este un derivat imidazolic cu un spectru larg antimicotic care include dermatofii, levurile, mucegaiurile și alți fungi ca *Malassezia furfur*. De asemenea este eficient împotriva *Corynebacterium minutissimum*.

Bifonazolul are o acțiune antifungică prin inhibarea biosintezei ergosterolului la două niveluri diferite, distingând bifonazolul atât de alți derivați azolici cât și de alte antifungice care acționează la un singur nivel. Inhibarea sintezei ergosterolului conduce la distrugerea structurală și funcțională a membranei citoplasmice.

Valorile MIC pentru tipurile menționate de fungi sunt < 0,062-16 μg/ml substrat.

Bifonazolul are o activitate fungică împotriva dermatofitelor, în special asupra *Trichophyton spp*. Un efect fungicid complet este atins la o concentrație de aproximativ 5μg/ml și la o expunere de 6 ore.

Asupra levurilor, de exemplu speciilor de *Candida albicans*, la concentrații de 1-4 μg/ml, efectul bifonazolului este primar fungistatic, iar la concentrații de 20 μg/ml este fungicid.

Asupra cocilor gram pozitivi - cu excepția enterococilor - bifonazolul are valori MIC între 4 și 16 μg/ml. Asupra corynebacteriilor, valorile MIC sunt între 0,5-2 μg/ml.

Situația rezistenței la bifonazol este favorabilă. Sunt foarte rare variantele primare rezistente ale speciilor de fungi. Investigațiile nu au demonstrat până acum nicio evidență a dezvoltării rezistenței secundare la tulpinile primare sensibile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bifonazolul penetrează bine straturile infectate ale pielii. La 6 ore după administrare, concentrațiile în diferitele straturi de piele ating de la 1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ în stratul de suprafață al epidermei (stratum corneum) la 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ în stratul papilar. Toate concentrațiile determinate aparțin unei serii cu activitate reprezentativă antimicotică.

Timpul de regăsire la nivelul pielii măsurat la nivelul acțiunii de protejare anti-infecțioasă este la cobai de 48-72 ore pentru bifonazol cremă și de 36-48 ore pentru bifonazol soluție.

Evaluările farmacocinetice după aplicarea topică pe pielea umană intactă au arătat că numai o cantitate mică de bifonazol este absorbită (0,6-0,8% din doză); concentrațiile plasmatice rezultate sunt întotdeauna sub limita de detecție (de exemplu < 1 ng/ml). O absorbție mică s-a observat numai după aplicarea pe pielea inflamată (2-4% din doza respectivă). Datorită unor concentrații plasmatice extrem de scăzute (în general sub 5 ng/ml) nu apar efecte sistemice după aplicarea topică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu relevă necesitatea unor precauții speciale pentru oameni, bazându-se pe studii de toxicitate și genotoxicitate în cazul unei singure doze. Efectele asupra ficatului (inducție enzimatică, degenerare grasă) au fost observate în cadrul studiilor cu doze toxice repetate cu administrare orală, dar numai expunerea în exces are o mică relevanță pentru utilizarea clinică.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenicitate cu bifonazol.

Studiile de toxicologie reproductivă la șoareci și șobolani, cu doze orale de 30 mg/kg corp au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene, inclusiv moartea.

Administrare prin absorbție scăzută la nivelul pielii are o slabă relevanță pentru utilizarea clinică.

Nu au fost observate efecte asupra fertilității prin administrarea la șobolan a unei doze de 40 mg/kg corp.

Toxicitate acută și cronică

Toxicitatea acută orală a substanței active (LD50) este mai mare decât 2000 mg/kg la șoarece și șobolan și mai mare de 500 mg/kg la iepure și câine.

În studiile de toxicitate subacută și cronică cu administrare orală a substanței test la șobolan în doze de până la 50 mg/kg (până la 13 săptămâni), s-a semnalat inducția enzimatică.

Totuși examinările histopatologice nu au evidențiat niciun semn de afectare a ficatului sau altor organe parenchimale. La câine, dozele orale de până la și inclusiv 1 mg/kg au fost tolerate timp de 13 săptămâni fără niciun simptom toxicologic semnificativ. Totuși, administrarea bifonazolului în doze de până la 3 mg/kg sau mai mult, a determinat afectări multiorganice datorate supradozajului.

Aceste date au fost obținute dintr-un studiu de toxicitate cronică, desfășurat la câini, desfășurat pe o perioadă de 6 luni, în care bifonazol a fost administrat în doze de 3, 10 și 30 mg/kg.

Prin acest studiu au fost evidențiate semne clare ale degenerării grase a ficatului cât și semne ale unor tulburări de maturare.

Nu au existat indicații ale unor modificări provocate specific de către substanța activă și nici semne ale vreunor efecte sistemice. Se poate presupune că numai o cantitate foarte mică de substanță activă se absoarbe prin piele.

În testul primar de iritare, toleranța cutanată, cea la nivelul mucoaselor și cea oculară a fost bună.

Toxicologie reproductivă

Studiile de teratogenitate și embriotoxicitate au fost realizate la iepure și șobolan, utilizând doze de până la 30-100 mg/kg, administrate prin tub esofagian. La șobolan, dozele toxic-materne de 100 mg/kg au condus la maturare scheletică întârziată, ce poate fi interpretată ca o reacție adversă. Totuși, doze de până la și inclusiv 30 mg/kg au fost tolerate fără efecte asupra dezvoltării embrionare și fetale a embrionilor. La iepure, doze de 10 mg/kg nu au avut efect asupra dezvoltării embrionilor, nefiind nici embriotoxice nici teratogene. Totuși, doze de 30 mg/kg au evidențiat efecte embriotoxice severe.

Într-un studiu de investigație asupra dezvoltării peri și postnatale la șobolan, doze matern-toxice de 40 mg/kg au fost fetoletale. Totuși, la doze de 20 mg/kg nu s-au evidențiat reacții adverse asupra dezvoltării peri și postnatale ale puilor.

Studiile de investigație a fertilității la șobolan, cu o administrare a unor doze de până la 40 mg/kg corp prin tub esofagian nu au evidențiat nicio influență asupra fertilității sau reproducerii generale.

Mutagenicitate

Pentru investigarea posibilului potențial mutagen al bifonazolului, s-au realizat următoarele teste:

- testul Salmonella/microzomial de detectare a efectelor mutagene punctiforme
- testul micronucleic pentru evidențierea mutațiilor cromozomiale
- testul dominant letal ca indicator al efectelor specifice de stadiu asupra spermatogenezei

Nici unul din aceste teste nu a evidențiat niciun efect mutagen pentru bifonazol.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol 96%,
Miristat de izopropil

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul ambalat pentru comercializare: 5 ani

Medicamentul după prima deschidere a flaconului: 2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, tip 3, cu gât îngust, cu capacitatea de 20 ml, prevăzut cu dispozitiv de picurare din polietilenă albă, opacă și închis cu capac cu filet din polipropilenă albă, opacă; flaconul conține 15 ml soluție cutanată.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția este inflamabilă datorită conținutului de etanol. A se păstra departe de sursele de foc.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BAYER S.R.L.
Șos. București – Ploiești nr. 1A, clădire B, etaj 1
Sector 1, 013681 București

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11855/2019/01

9. DATA AUTORIZĂRII SAU A ULTIMEI REAUTORIZĂRI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2019