

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Canespor 1x denně 10 mg/g kožní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram roztoku obsahuje bifonazolium 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jeden ml roztoku obsahuje 281,52 mg alkoholu (ethanolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Kožní roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

Canespor 1x denně 10 mg/g kožní roztok je indikován k léčbě novorozenců (0 až 27 dnů), kojenců a batolat (28 dnů až 23 měsíců), dětí, dospívajících a dospělých.

U novorozenců (0 až 27 dnů), kojenců a batolat (28 dnů až 23 měsíců) a dětí do 3 let smí být přípravek Canespor 1x denně podáván jen pod pravidelným lékařským dohledem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Pro dosažení trvalého vyléčení musí být léčba bifonazolem prováděna po dostatečně dlouhou dobu.

Obvyklá doba léčby je shrnuta v následující tabulce:

Indikace	Délka léčby
Mykózy nohou (tinea pedis, tinea pedum interdigitalis)	3 týdny
Mykózy trupu, rukou a kožních záhybů (tinea corporis, tinea manuum, tinea inguinalis)	2-3 týdny
Pityriasis versicolor	2 týdny
Erythrasma	2 týdny
Povrchové kožní kandidózy	2-4 týdny

##### Způsob podání

Canespor 1x denně se na postižená místa aplikuje 1 x denně, nejlépe večer před spaním. Před aplikací roztoku je vhodné postižená místa omýt vodou a důkladně osušit.

Několik kapek (asi 3 kapky) obvykle vystačí k ošetření plochy velikosti dlaně ruky. Po aplikaci na postižená místa se roztok lehce vetře do kůže.

Po aplikaci roztoku je třeba, aby si pacient umyl ruce, pokud ruce nejsou postiženým místem určeným k ošetření.

Aby se zabránilo opakování nákazy, je 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.

#### *Pediatrická populace*

Rozsáhlejší studie u pediatrické populace (věk 0-18 let) nebyly provedeny. Z hlášených klinických dat nic nenasvědčuje, že by se u pediatrické populace daly očekávat škodlivé účinky.

U novorozenců (0 až 27 dnů), kojenců a batolat (28 dnů až 23 měsíců) a dětí do 3 let smí být přípravek Canespor 1x denně podáván jen pod pravidelným lékařským dohledem.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Pacienti s anamnézou hypersenzitivních reakcí na ostatní fungicidní látky odvozené od imidazolu (např. ekonazol, klotrimazol, mikonazol) musí používat přípravky obsahující bifonazol s opatrností. Pacienti užívající warfarin mají být sledováni, pokud současně s warfarinem používají bifonazol (viz bod 4.5).

Některé z pomocných látek v kožním roztoku Canespor 1x denně mohou snížit účinnost latexových výrobků, jako jsou kondomy a pesary, při aplikaci kožního roztoku na oblast genitálií. Účinek je dočasný a objevuje se pouze během léčby.

Je třeba, aby se pacienti vyhnuli kontaktu přípravku s očima.

Přípravek se nesmí polykat.

Tento léčivý přípravek obsahuje alkohol (ethanol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 281,52 mg alkoholu (ethanolu) v 1 ml roztoku, což odpovídá 28 % (w/v).

U novorozenců (jak předčasně narozených, tak narozených v termínu) mohou vysoké koncentrace ethanolu způsobit závažné místní reakce a systémovou toxicitu v důsledku významné absorpce nezralou kůží (zejména pod okluzí).

Tento léčivý přípravek je vzhledem k obsahu ethanolu hořlavý. Přípravek se nesmí používat v blízkosti otevřeného ohně, zapálené cigarety nebo některých přístrojů (např. fén na vlasy).

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

Omezené údaje naznačují možnost interakce mezi topickým bifonazolem a warfarinem, která vede k prodloužení protrombinového času. Pokud se bifonazol používá u pacienta, který je současně léčen warfarinem, pacient má být příslušně monitorován (viz bod 4.4).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Fertilita

Preklinické studie neprokázaly žádný vliv bifonazolu na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

#### Těhotenství

Na základě preklinických 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 (viz bod 5.3).

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádné klinické údaje, používání bifonazolu se v prvním trimestru těhotenství z preventivních důvodů nedoporučuje.

#### Kojení

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

Vylučování bifonazolu do mléka bylo studováno pouze u zvířat.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování bifonazolu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3).

Vzhledem k nedostatku údajů mají ženy v období kojení používat přípravek pouze po lékařském zvážení rizik a přínosů léčby.

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

Léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení na trh. Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny dobrovolníky z populace o nejasné velikosti a není proto možné určit frekvenci výskytu.

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

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

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

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.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9 Předávkování**

Riziko akutní intoxikace jako předávkování po jedné dermální aplikaci (aplikace na velkou plochu za podmínek příznivých pro absorpci) nebo po neúmyslném požití je nepravděpodobné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro lokální aplikaci, bifonazol

ATC kód: D01AC10

Bifonazol je imidazolový derivát, antimykotikum se širokým spektrem účinku zahrnujícím dermatofyta, kvasinky, plísně a ostatní patogenní houby jako je *Malassezia furfur*. Je také účinný proti *Corynebacterium minutissimum*.

V rámci klinických hodnocení prokázal bifonazol protizánětlivé účinky, srovnatelné s hydrokortizonem. Klinická hodnocení u pacientů trpících dermatomykózou prokázala, že protizánětlivý účinek kombinace 1% bifonazolu s 1% hydrokortizonem se nelišil od účinku samotného 1% bifonazolu. Protizánětlivý účinek bifonazolu se projevil rychlou úlevou od příznaků onemocnění v průběhu několika dní. Účinky, pozorované in vitro, se zdají být zprostředkovány inhibicí lokálních mediátorů zánětu, mezi něž patří leukotrieny (např. LTB<sub>4</sub>) a také prostanoidy (např. PGE<sub>2</sub> a TBX<sub>2</sub>).

#### Mechanismus účinku

Bifonazol inhibuje biosyntézu ergosterolu na dvou různých úrovních. 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

Hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro uvedené typy patogenních hub jsou v oblasti 0,062 až 16,0 µg/ml substrátu. Bifonazol vykazuje fungicidní účinek proti dermatofytům, především rodu *Trichofyton*. Kompletní fungicidní účinek je dosažen v koncentracích kolem 5,0 µg/ml po alespoň šestihodinové expozici. U kvasinek, např. u rodu *Candida*, je bifonazol fungistatický v koncentraci 1 - 4 µg/ml, zatímco koncentrace 20 µg/ml jsou fungicidní. U gram pozitivních kůků s výjimkou enterokoků jsou hodnoty MIC bifonazolu mezi 4 a 16 µg/ml. U korynebakterií jsou hodnoty MIC mezi 0,5 a 2 µg/ml.

Z hlediska rezistence je situace u bifonazolu příznivá. Primárně rezistentní kmeny jsou velmi 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).

## **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 projevíly pouze při expozicích překračujících maximální expozici u lidí, což má pro klinické použití malý význam. Pro bifonazol nebyly provedeny žádné studie karcinogenity.

V reprodukčních toxikologických studiích u králíků mělo perorální dávkování 30 mg/kg tělesné hmotnosti za následek embryotoxicitu včetně letálního účinku.

U potkanů perorální dávky do 100 mg/kg tělesné hmotnosti nevedly k embryotoxicitě, ale měly u dávek 100 mg/kg za následek opožděný vývoj skeletu u plodu. Tento účinek je považován za sekundární a vyplývá z mateřské toxicity (snížení tělesné hmotnosti).

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

Bifonazol prochází u potkanů placentární bariérou. Studie na potkanech, kterým byl intravenózně podáván bifonazol, prokázaly, že lék přechází do mateřského mléka.

#### 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 isopropyl-myristátu 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 13týdenní studii u 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 6měsíční 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 přípravku Canespor 1x denně 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 isopropyl-myristátu obsaženém v roztoku. Nebyly pozorovány žádné změny specificky způsobené léčivou látkou ani žádné systémové účinky. Lze tedy předpokládat, že kůže se absorbuje jen velmi malé množství léčivé látky. 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 spermiogenezi. 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 prenatálního 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**

ethanol 96% (V/V), isopropyl-myristát

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z hnědého skla se šroubovacím kapacím uzávěrem z plastické hmoty, krabička

Velikost balení: 15 a 35 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Canespor 1x denně je díky obsahu ethanolu hořlavý.

Uchovávejte mimo dosah zápalných zdrojů.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

26/156/85-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 02. 07. 1985

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 08. 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 7. 2022