

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bifon Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 10 mg Bifonazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Bifon Gel ist ein transparentes, festes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Infektionen der Haut, die durch Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und andere Erreger wie z.B. *Malassezia furfur* oder *Corynebacterium minutissimum* hervorgerufen werden wie z.B.:

- Mykosen der Haut und der Hautfalten (Tinea corporis und Tinea inguinalis)
- Interdigitalmykosen (Tinea pedis, Tinea manuum)
- Pityriasis versicolor
- superfizielle Candidosen der Haut
- Erythrasma.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, im Allgemeinen einmal täglich auf die Haut auftragen.

Art der Anwendung

Bifon Gel wird am besten abends vor dem Zubettgehen auf die befallenen Hautpartien dünn aufgetragen und eingerieben. Es genügt meistens eine kleine Menge Gel (ca. 1 cm bzw. ½ cm Stranglänge) zum Auftragen und Einreiben für eine etwa handteller-große Fläche.

Um eine dauerhafte Ausheilung zu erreichen, sollte die Behandlung mit Bifon auch dann über folgende Behandlungszeiten durchgeführt werden, wenn die Beschwerden bereits abgeklungen sind.

Die Behandlungsdauer beträgt im Allgemeinen bei Fußmykosen, Zwischenzehenmykosen (Tinea pedis, Tinea pedis interdigitalis): 3 Wochen.

Mykosen am übrigen Körper, an Händen und in Hautfalten (Tinea corporis, Tinea manuum, Tinea inguinalis): 2–3 Wochen. Pityriasis versicolor, Erythrasma: 2 Wochen. oberflächlichen Candidosen der Haut: 2–4 Wochen.

Die Behandlung sollte grundsätzlich bis zum Verschwinden der positiven Pilzkulturen durchgeführt werden, mindestens jedoch noch 14 Tage nach Abklingen der Beschwerden. Zwischen dem letzten Auftragen und dem Anlegen einer Pilzkultur sollte ein therapiefreies Intervall von 3–4 Tagen liegen, damit evtl. Wirkstoffreste die Kultur nicht stören.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bifon Gel darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen und Neugeborenen angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bifon Gel sollte bei Säuglingen nur unter ärztlicher Überwachung angewendet werden.

Bei älteren Menschen sind keine Anwendungsbeschränkungen zu beachten.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Latexprodukten (z.B. Kondome, Diaphragmen) kann es wegen der enthaltenen Hilfsstoffe (Stearate) zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit dieser Produkte kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher keine bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Bifonazol sollte während der Schwangerschaft nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden, da mit der Anwendung bei Schwangeren keine Erfahrungen vorliegen.

Stillzeit

Während der Stillperiode darf Bifon Gel nicht im Brustbereich angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	(> 1/10)
Häufig	(> 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(> 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(> 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Häufig können, meist vorübergehend, leichte Rötung, Brennen bzw. Reizung der Haut auftreten.

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile können kontaktallergische Reaktionen auftreten, die sich durch Juckreiz, Rötung, Bläschen auch über das Kontaktareal hinaus (sogenannte Streureaktionen) manifestieren können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Breit-spektrum-Antimykotikum/Imidazol-Derivat
ATC-Code: D01AC10

Bifonazol ist ein Breitspektrum-Antimykotikum mit Wirkung auf Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und andere Pilze wie *Malassezia furfur*; ferner wirkt es gegen *Corynebacterium minutissimum*.

Bifonazol wirkt auf Dermatophyten primär fungizid, dies bereits bei Konzentrationen von 5 mg/l und einer Einwirkungszeit ab 6 Stunden. Darüber hinaus zeigt der Wirkstoff Hemmwirkung in subinhibitorischen Konzentrationen, die um den Faktor 2 bis 10 unter den MHK-Werten (minimale Hemmkonzentration) liegen. Bereits mit 3 ng/ml Substrat werden rasch proliferierende Myzelien von Trichophyton mentagrophytes gehemmt.

Auf Hefen, wie z.B. Candida-Arten, wirkt Bifonazol primär fungistatisch, in Konzentration von 20 mg/l fungizid.

Die fungistatische Wirkungskomponente von Bifonazol beruht auf einer Beeinträchtigung der Ergosterin-Synthese durch Inhibition der Cytochrom-P₄₅₀-abhängigen Desmethylierung von Trimethylsterinen mit konsekutiver Kumulation der Ergosterin-Vorstufen. Der Mangel an Ergosterol als essentiell Bestandteil der Zellmembran von Pilzen führt schließlich zu Veränderungen der Membraneigenschaften mit Permeabilitätsstörungen bis zur Lyse. Daneben führt Bifonazol insgesamt zu einer Verminderung der Sterin-Syntheserate durch direkte Hemmung der mikrosomalen HMG-CoA-Reduktase.

Die zusätzlich zur fungistatischen beobachtete fungizide Wirkungskomponente kann einer Sequentialwirkung durch Hemmung der Bildung von Mevalonsäure katalysierenden HMG-CoA-Reduktase und damit der Terpenoid-Synthese sowie der Inhibition des Cytochroms P₄₅₀ zugeschrieben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bifonazol penetriert gut in die von der Infektion betroffenen Hautschichten.

6 Stunden post applicationem werden Konzentrationen gemessen, die die MHK-Werte für die bei Dermatomykosen wichtigen Pilze erreichen oder um ein Vielfaches überschreiten: Von 1000 µg/cm³ in der obersten Schicht der Epidermis (Stratum corneum) bis auf 5 µg/cm³ im Stratum papillare.

Die mittlere Halbwertszeit von Bifonazol in den oberen und mittleren Schichten der

Epidermis beträgt ca. 20 Stunden, in der unteren Epidermis ca. 33 Stunden.

Nach topischer Anwendung auf gesunde Hautbezirke wird Bifonazol aus einer 1%igen Lösung bzw. Creme unter Okklusionsbedingungen zu weniger als 1 % perkutan resorbiert. Der resorbierte Anteil wird größtenteils in metabolisierter Form mit Halbwertszeiten von etwa 7 bis 42 Stunden innerhalb von 5 Tagen zu ca. 45 % mit dem Urin, zu 39 % mit den Fäzes ausgeschieden.

Die Hautverweildauer – gemessen als infektoprotektive Wirkung am Meerschweinchen – beträgt für Bifonazol Lösung 36 bis 48 Stunden.

Die lange Hautverweildauer von Bifonazol in wirksamen antimykotischen Konzentrationen und die Berücksichtigung des fungiziden Wirkungstyps sind die Basis für die Einmal-Applikation in der lokalen Therapie. Bei Resorptionsuntersuchungen nach topischer Applikation an intakter menschlicher Haut lagen die Konzentrationen im Serum stets unter der Nachweisgrenze, nur bei entzündlicher Haut ließ sich eine geringe Resorption nachweisen. Diese äußerst geringen Wirkstoffkonzentrationen (im Allgemeinen weniger als 5 ng/ml) lassen eine systemische Wirkung nicht erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lokale Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit einer Bifonazol Creme wurde im Rahmen einer klinischen Prüfung an 60 Patienten mit Dermatomykosen als gut bis sehr gut bezeichnet. Bei keinem der Patienten traten unerwünschte Ereignisse, Überempfindlichkeits- oder Unverträglichkeitssymptome auf.

Die lokale Verträglichkeit des Gels wurde an der intakten und skarifizierten Kaninchenhaut untersucht. Nach einer Kontaktzeit von 24 Stunden traten milde Irritationen in Form eines Erythems auf.

Akute Toxizität

Entfällt.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität mit oraler Applikation wurden an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Systemisch toxische Effekte wurden weder bei Ratten noch bei Affen beobachtet. Bei Hunden wurden hepatotoxische Effekte bei hohen Dosierungen beobachtet. Da jedoch der topisch zu applizierende Wirkstoff nicht mehr als 1 mg/kg Körpergewicht ausmacht und die Resorptionsquote bei 3 % liegt, ergibt sich ein ausreichender Sicherheitsabstand für die Anwendung am Menschen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Ein In-vitro-Test an Bakterien und In-vivo-Tests mit Mäusen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Bifonazol. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

In einer Embryotoxizitätsstudie an Ratten zeigte Bifonazol nach oraler Verabreichung in der hohen Dosisgruppe (100 mg/kg KG) Retardierungen und erhöhte Plazentagewichte. Beim Kaninchen traten im nicht maternaltoxischen Bereich bei 30 mg/kg

KG deutlich embryonale Effekte auf (Resorptionsrate 96,7 %). Das Plazentagewicht war erhöht. Teratogene Effekte wurden bei der Ratte und beim Kaninchen nicht beobachtet.

Bei der Untersuchung der Wirkung von Bifonazol auf die Peri- und Postnatalentwicklung an Ratten wurde im maternaltoxischen Bereich nach 40 mg/kg KG eine deutlich erhöhte Abort- und Totgeburtsrate festgestellt. Ein Einfluss auf die Entwicklung, Überlebensrate und Fertilität der F₁-Generation zeigte sich nicht.

Bifonazol passiert die Plazenta. Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Bifonazol beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol
alpha-(Hexadecyl, octadecyl)-omega-hydroxypoly(oxyethylen) -30
Macrogol-7-glycerolcocoat
Isopropylisostearat
Milchsäure
Ethanol 96 %
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Nach Anbruch 8 Wochen haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tube mit 15 g Gel
Tube mit 35 g Gel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel.: 089/64186-0
Fax: 089/64186-130
eMail: service@dermapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

27253.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.08.1993/10.09.2003

10. STAND DER INFORMATION

August 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt