Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bifonazol - 1 A Pharma 10 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 10 mg Bifonazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Benzylalkohol pro 1 g Creme und Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiße Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mykosen der Haut, verursacht durch Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und andere Pilze wie *Malassezia furfur* sowie Infektionen durch *Corynebacterium minutissimum*:

- Tinea pedis
- Tinea manuum
- Tinea corporis
- Tinea inguinalis
- Pityriasis versicolor
- superfizielle Candidosen
- Erythrasma

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bifonazol - 1 A Pharma wird 1-mal täglich appliziert.

Es genügt meistens eine kleine Menge der Creme (ca. 1 cm bzw. ½ cm Stranglänge) zum Auftragen und Einreiben für eine etwa handtellergroße Fläche.

Art der Anwendung
Bifonazol - 1 A Pharma wird am besten abends vor dem Zubettgehen auf die befallenen Hautpartien dünn aufgetragen und eingerieben.

Dauer der Anwendung
Um eine dauerhafte Ausheilung zu erreichen, sollte die Behandlung mit Bifonazol - 1 A Pharma nicht nach Abklingen der akuten entzündlichen Symptome oder subjektiven Beschwerden abgebrochen werden, sondern – je nach Erkrankungsart – über folgende Behandlungszeiten durchgeführt werden.

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

Mykosen an Körper, 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 eventuelle Wirkstoffreste die Kultur nicht stören.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber anderen Imidazol-Antimykotika (z. B. Econazol, Clotrimazol, Miconazol) in der Vorgeschichte aufweisen, dürfen bifonazolhaltige Arzneimittel nur mit Vorsicht anwenden.

Bifonazol - 1 A Pharma soll bei Säuglingen und Kleinkindern nur unter ärztlicher Überwachung angewendet werden. Eine orale Aufnahme sollte verhindert werden.

Bifonazol - 1 A Pharma nicht in die Augen bringen. Nicht einnehmen.

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Cetylstearylalkohol empfiehlt es sich, anstelle der Creme eine cetylstearylalkoholfreie Darreichungsform (z. B. eine Lösung) zu verwenden.

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn keine Besserung eintritt.

Hinweis
Bei gleichzeitiger Anwendung von 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

Limitierte Daten deuten darauf hin, dass eine Wechselwirkung zwischen topisch appliziertem Bifonazol und Warfarin möglich ist, unter Anstieg des INR-Wertes. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bifonazol und Warfarin sollte bei den Patienten daher eine entsprechende Kontrolle erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Bifonazol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei oraler Anwendung eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Da es sich bei

Bifonazol um einen ausschließlich topisch angewendeten Wirkstoff handelt, ist ein Risiko jedoch nicht zu erwarten. Trotzdem sollte aus Vorsichtsgründen die Anwendung von Bifonazol während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen. Die Anwendung von Bifonazol während des 1. Trimenons der Schwangerschaft sollte vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Bifonazol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Bifonazol/Metabolite in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte während der Behandlung mit Bifonazol das Stillen unterbrochen werden.

Präklinische Studien geben keinen Hinweis, dass Bifonazol die männliche oder weibliche Fertilität beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bifonazol - 1 A Pharma hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde 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)

Im Rahmen der Anwendung von Bifonazol nach der Zulassung wurden die folgenden Nebenwirkungen identifiziert. Da diese freiwillig von Patientengruppen unbekannter Größe gemeldet wurden, ist eine Angabe der Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Häufigkeit nicht bekannt)

- Schmerzen am Verabreichungsort, periphere Ödeme (am Verabreichungsort)

Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Häufigkeit nicht bekannt)

- trockene Haut, Hautirritation, Mazeration, Hautabschuppung, Rötung, Brennen, Juckreiz, Ausschlag, Ekzem, Bläschen, Nesselsucht, Kontaktdermatitis, allergische Dermatitis

Diese Nebenwirkungen sind nach Beendigung der Behandlung reversibel.

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.
Benzylalkohol kann leichte lokale Reizungen hervorrufen.

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-Verhältnisses

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 wird kein akutes Intoxikationsrisiko gesehen, da eine Intoxikation nach einmaliger Applikation einer Überdosis auf die Haut (Anwendung auf einer großen Fläche unter resorptionsfördernden Bedingungen) oder versehentlicher oraler Einnahme unwahrscheinlich ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur topischen Anwendung, Imidazol- und Triazol-Derivate
ATC-Code: D01AC10

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

Bifonazol hemmt die Ergosterol-Biosynthese an zwei verschiedenen Teilschritten der Synthesekette. Dieser doppelte Wirkansatz unterscheidet Bifonazol von anderen Azol-Derivaten und anderen Antimykotika. Die Hemmung der Ergosterol-Biosynthese führt so zu Störungen im Aufbau und in der Funktion der Zytoplasmamembran. Ergosterol ist ein essenzieller Bestandteil der Zellmembran von Pilzen.

Bifonazol zeigt ausgeprägte fungizide Effekte auf Dermatophyten, dies bereits bei Konzentrationen von 5 µg/ml und einer Einwirkungszeit von 6 Stunden. Gegenüber Hefen, wie z. B. Candida-Arten, wirkt Bifonazol in Konzentrationen von 20 µg/ml fungizid.
Darüber hinaus zeigt der Wirkstoff Hemmwirkung in Konzentrationen, die um den Faktor 2 bis 10 unter den MHK-Werten (minimale Hemmkonzentration) liegen. Bereits mit 3 µg/ml Substrat wird rasch proliferierendes Myzel von *Trichophyton mentagrophytes* gehemmt.

Bifonazol zeigt eine günstige Resistenzlage. Primär resistente Varianten empfindlicher Pilzspezies sind selten. Untersuchungen ergaben bisher keinen Hinweis auf eine Entwicklung sekundärer Resistenz bei ursprünglich empfindlichen Pilzstämmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bifonazol penetriert gut in die von der Infektion betroffenen Hautschichten. 6 Stunden nach Applikation werden Konzentrationen gemessen, die die MHK-Werte für die bei Dermatomykosen wichtigen Pilze erreichen oder um ein Vielfaches überschreiten: von 1000 µg/cm^3 in der obersten Schicht der Epidermis (Stratum corneum) bis auf 5 µg/cm^3 im Stratum papillare.

Die lange Hautverweildauer von Bifonazol in antimykotisch wirksamen 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 (< 1 ng/ml), nur bei entzündeter 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

Die präklinischen Daten zeigten keine besonderen Gefahren für den Menschen basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei einmaliger Verabreichung und zur Genotoxizität (Mutagenität).
Auswirkungen auf die Leber (Enzyminduktion, Leberverfettung) wurden in Toxizitätsstudien bei wiederholten oralen Verabreichungen, die über der maximalen Exposition beim Menschen lagen, beobachtet und haben damit geringe Relevanz für die klinische Anwendung.

Mit Bifonazol wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Kaninchen führten orale Dosen von 30 mg/kg Körpergewicht zu Embryotoxizität einschließlich Letalität. An Ratten zeigten orale Dosen von bis zu 100 mg/kg Körpergewicht keine Embryotoxizität, jedoch führten solche oralen Dosen zu einer verzögerten Skelettentwicklung der Feten. Dieser fetale Effekt auf die Skelettentwicklung kann als ein sekundärer Effekt, aus der mütterlichen Toxizität (Reduktion des Körpergewichts) resultierend, betrachtet werden.
Aufgrund der geringen Absorption des Wirkstoffs über die Haut haben diese Ergebnisse wenig Relevanz für die klinische Anwendung.

Bifonazol passiert die Plazentaschranke bei Ratten. Eine Studie mit säugenden Ratten, die Bifonazol intravenös erhielten, zeigte, dass das Arzneimittel in die Milch abgeschieden wurde.

In oralen Dosen von bis zu 40 mg/kg Körpergewicht wurde keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität bei Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Benzylalkohol
- Hexadecylpalmitat
- Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.)
- Octyldodecanol (Ph.Eur.)
- Polysorbat 60
- Sorbitanstearat
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch
Nach Anbruch 12 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Aluminiumtuben mit Plastik-Drehverschluss

Packungen mit 15 g und 35 g Creme

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

27241.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. August 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
26 Januar 2004

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig