

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Steper pro, 10 mg/g, krem

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g kremu zawiera 10 mg bifonazolu (*Bifonazolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: alkohol cetylowy, alkohol stearylowy.  
1 g kremu zawiera 20 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

Biały jednorodny krem o delikatnym miętowym zapachu.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Miejscowe leczenie zakażeń grzybiczych skóry, wywołanych przez dermatofity, drożdżaki, pleśnie i inne gatunki grzybów, jak, np.: grzybica dłoni i stóp, grzybica tułowia, grzybica fałdów skórnych, łupież pstry, kandydozy powierzchniowe.  
Miejscowe leczenie łupieżu rumieniowatego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy należy stosować raz na dobę, najlepiej wieczorem, przed snem.

W celu uzyskania długotrwałego efektu terapeutycznego, leczenie bifonazolem należy prowadzić przez odpowiednio długi czas.

Zwykle stosowane okresy leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

| Wskazania   | Okres leczenia |
|---|----------------|
| Grzybice stóp, w tym, grzybica międzypalcowa ( <i>Tinea pedis, tinea pedum interdigitalis</i> )     | 3 tygodnie     |
| Grzybica tułowia, dłoni i fałdów skórnych ( <i>Tinea corporis, tinea manuum, tinea inguinalis</i> ) | 2 do 3 tygodni |
| Łupież pstry  | 2 tygodnie     |
| Łupież rumieniowaty   | 2 tygodnie     |
| Kandydoza powierzchniowa skóry  | 2 do 4 tygodni |

##### *Dzieci i młodzież*

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone. Na podstawie przeglądu danych klinicznych nie wykazano ryzyka szkodliwego działania produktu leczniczego po zastosowaniu

u dzieci. Mimo to, u niemowląt i małych dzieci, bifonazol powinien być stosowany wyłącznie pod kontrolą lekarza.

#### Sposób podawania

Podanie na skórę.

Należy nanieść cienką warstwę kremu na zmienioną chorobowo skórę i delikatnie wmasować. Zwykle niewielka ilość kremu jest wystarczająca do pokrycia obszaru skóry wielkości dłoni.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły reakcje nadwrażliwości na inne przeciwgrzybicze pochodne imidazolu, np. ekonazol, klotrymazol, mikonazol, powinni ostrożnie stosować produkty zawierające bifonazol.

Jeżeli objawy choroby utrzymują się lub nie ustępują po przerwaniu leczenia, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

Należy unikać kontaktu produktu z oczami. Nie połykać.

#### Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

##### **Alkohol cetylowy, alkohol stearylowy**

Produkt leczniczy może powodować miejscową reakcję skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry).

##### **Alkohol benzylowy**

Produkt leczniczy zawiera 20 mg alkoholu benzylowego w 1 g kremu.

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne lub łagodne miejscowe podrażnienie.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ograniczone dane wskazują, że możliwa jest interakcja pomiędzy stosowanym miejscowo bifonazolem i warfaryną, która prowadzi do zwiększenia wartości współczynnika INR. W przypadku jednoczesnego stosowania warfaryny i bifonazolu, pacjent powinien być odpowiednio monitorowany.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Na podstawie badań przedklinicznych i farmakokinetycznych nie wykazano szkodliwego działania produktu na matkę ani na płód. Brak jest jednak jakichkolwiek danych klinicznych.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania bifonazolu w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 5.3).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy bifonazol przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Przenikanie bifonazolu do mleka było badane u zwierząt. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych i toksykologicznych przeprowadzonych na zwierzętach wykazywały przenikanie bifonazolu i jego metabolitów do mleka samic. W trakcie leczenia bifonazolem należy przerwać karmienie piersią.

##### Płodność

Badania niekliniczne nie wykazały, aby bifonazol wpływał negatywnie na płodność u samców lub samic.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymieniono działania niepożądane według częstości występowania oraz układów i narządów, zgodnie z terminologią MedDRA.

*Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania  
Ból w miejscu podania, obrzęk obrzeżny (w miejscu podania).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej  
Kontaktowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, świąd, wysypka, pokrzywka, pęcherzyki, łuszczenie skóry, wyprysk, suchość skóry, podrażnienie skóry, maceracja skóry, uczucie pieczenia na skórze.

Działania niepożądane ustępowały po zakończeniu leczenia produktem leczniczym.

##### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Brak ryzyka ostrego zatrucia, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby nastąpiło po pojedynczym, miejscowym podaniu na skórę zbyt dużej dawki lub w wyniku przypadkowego połknięcia.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania zewnętrznego, pochodne imidazolu i triazolu.

Kod ATC: D01AC10

##### Mechanizm działania

Bifonazol jest pochodną imidazolu o szerokim zakresie działania przeciwgrzybiczego. Bifonazol działa na dermatofity, drożdżaki, pleśnie i inne grzyby, takie jak, np. *Malassezia furfur*. Działa on również na *Corynebacterium minutissimum*.

Bifonazol hamuje syntezę ergosterolu na dwóch różnych poziomach, wyróżniając się w ten sposób zarówno spośród innych pochodnych azoli, jak i innych leków przeciwgrzybiczych, które działają

tylko na jednym poziomie. Hamowanie przez bifonazol syntezy ergosterolu prowadzi do strukturalnej i funkcjonalnej niewydolności błony cytoplazmatycznej.

#### Działanie farmakodynamiczne

Wartości MIC bifonazolu dla wymienionych wyżej gatunków grzybów mieszczą się w zakresie poniżej 0,062-16 µg/ml substratu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na dermatofity, szczególnie na *Trichophyton* spp., bifonazol działa grzybobójczo. Działanie grzybobójcze bifonazolu rozpoczyna się już od stężenia około 5 µg/ml i po ekspozycji trwającej ponad 6 godzin. Na drożdżaki, np. *Candida species* bifonazol w stężeniu 1-4 µg/ml działa grzybostatycznie, natomiast w stężeniu 20 µg/ml działa grzybobójczo.

W stosunku do ziarniaków Gram-dodatnich – z wyjątkiem enterokoków – wartości MIC bifonazolu mieszczą się w zakresie od 4 do 16 µg/ml. Dla *Corynebacteria* wartości MIC wynoszą od 0,5 do 2 µg/ml.

Przypadki występowania odmian grzybów pierwotnie opornych na bifonazol są bardzo rzadkie. Dotychczasowe badania nie wykazały rozwoju wtórnej oporności wśród szczepów pierwotnie wrażliwych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Bifonazol dobrze przenika do zakażonych warstw skóry. Po upływie 6 godzin po zastosowaniu produktu stężenie bifonazolu w różnych warstwach skóry wynosi od 1000 µg/cm<sup>3</sup> w górnych warstwach naskórka (warstwa rogowa) do 5 µg/cm<sup>3</sup> w warstwie brodawkowej. Stężenia te mieszczą się w zakresie aktywności przeciwgrzybiczej.

#### Dystrybucja

Utrzymywanie się działania przeciwgrzybiczego bifonazolu, badane na świnkach morskich, trwało przez 48 do 72 godzin po nałożeniu produktu w postaci kremu na skórę.

Badania farmakokinetyki po nałożeniu na nieuszkodzoną ludzką skórę wykazały, że tylko niewielka ilość bifonazolu ulega wchłonięciu (0,6 – 0,8% dawki), a stężenia w osoczu mieściły się poniżej granicy wykrywalności (np. < 1 ng/ml). Zaobserwowano, że niewielkie ilości ulegają absorpcji wyłącznie po podaniu produktu na skórę objętą procesem zapalnym (2% – 4% podanej dawki). Przy tak niskich stężeniach w osoczu (zazwyczaj poniżej 5 ng/ml) nie ma podstaw, aby spodziewać się wystąpienia jakichkolwiek działań ogólnoustrojowych po podaniu miejscowym.

Bifonazol przenika przez barierę łożyskową u szczurów.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jednorazowym i genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po doustnym podaniu wielokrotnym obserwowano wpływ na wątrobę (indukowanie enzymów, zwyrodnienie tłuszczowe) jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Nie przeprowadzono badań potencjalnego działania rakotwórczego bifonazolu.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję królików, bifonazol podawany doustnie w dawkach 30 mg/kg mc. był embriotoksyczny, w tym odnotowano śmiertelność. U szczurów, bifonazol w dawkach doustnych do 100 mg/kg mc. nie był embriotoksyczny, natomiast przy dawce doustnej wynoszącej 100 mg/kg mc. można było zaobserwować opóźniony rozwój układu kostnego u płodu. Efekt ten może być uznany za wtórny, spowodowany toksycznym działaniem na matkę (spadek masy ciała). Biorąc pod uwagę małe wchłanianie substancji czynnej przez skórę, wyniki te mają niewielkie

znaczenie w praktyce klinicznej. Nie zaobserwowano upośledzenia płodności samców lub samic szczurów, którym podawano doustne dawki do 40 mg/kg mc.

#### Toksyczność po podaniu jednorazowym, toksyczność po podaniu wielokrotnym

Toksyczność po doustnym podaniu jednorazowym bifonazolu (LD50) jest większa niż 2000 mg/kg mc. u myszy i szczurów, podczas gdy u królików i psów wynosi ponad 500 mg/kg mc.

Na podstawie standardowych badań toksyczności i genotoksyczności pojedynczej dawki, badania przedkliniczne nie wykazały szczególnych zagrożeń dla ludzi.

W badaniach po doustnym podaniu zwielokrotnionej toksycznej dawki, zaobserwowano oznaki indukcji enzymatycznej oraz stłuszczenia wątroby. Nie przeprowadzono badań rakotwórczych dotyczących bifonazolu.

Badania mające na celu określenie tolerancji po zastosowaniu na skórę przeprowadzono u królików. Przy stosowaniu 300 mg/kg mc. bifonazolu w postaci kremu (co odpowiada 3 mg/kg mc.) przez ponad 3 tygodnie, zaobserwowano łagodne objawy podrażnienia skóry (obrzęk, zaczerwienienie), które można przypisać działaniu substancji pomocniczej: 2-oktylododekanolowi. Nie odnotowano żadnych zmian, które można by przypisać działaniu substancji czynnej ani też żadnych ogólnoustrojowych objawów niepożądanych. Można zatem wnioskować, że tylko niewielka ilość substancji czynnej ulega wchłonięciu przez skórę. W testach wrażliwości skóry, śluzówki i oka potwierdzono dobrą tolerancję produktu leczniczego.

#### Działanie mutagenne

Żaden z przeprowadzonych testów, w celu zbadania potencjalnego działania mutagennego bifonazolu, nie wykazał takiego działania.

Bifonazol przenika przez barierę łożyskową u szczurów. Badanie przeprowadzone u karmiących samic szczurów, którym podawano bifonazol dożylnie, wykazało, że przenika on do mleka samic.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Alkohol cetylowy  
Alkohol stearylowy  
Cetylu palmitynian  
Oktylododekanol  
Polisorbat 60  
Sorbitanu stearynian  
Alkohol benzylowy  
Olejek eteryczny z mięty polnej z obniżoną zawartością mentolu  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tuba aluminiowa, pokryta od wewnątrz lakierem epoksydowo-fenolowym, z membraną zabezpieczającą i zakrętką polietylenową z przebijakiem, w tekturowym pudełku.

1 op. – 15 g

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o.  
ul. Partyzancka 133/151  
95-200 Pabianice  
tel. (42) 22-53-100  
aflofarm@aflofarm.pl

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 23914

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2017 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**