

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bifon Creme 10 mg/g

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 g Creme enthält 10 mg Bifonazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 g Creme enthält 100 mg Cetylstearylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Bifon Creme ist eine weiße Creme zur Anwendung auf der Haut.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Mykosen 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 Anwendung**Dosierung

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

Art der Anwendung

Bifon Creme 1 mal täglich, am besten abends vor dem Zubettgehen, dünn auftragen und leicht einreiben. Zum Auftragen auf eine handtellergroße Fläche ist im Allgemeinen etwa 1 cm Stranglänge ausreichend.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Erreger, Ausmaß und Lokalisation der Infektion und beträgt im Allgemeinen 2–4 Wochen.

Um eine dauerhafte Ausheilung zu erreichen, sollte die Behandlung mit Bifon Creme 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 Be-

schwerden. 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.

**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 Bifonazol-haltige Arzneimittel nur mit Vorsicht anwenden.

Bifon Creme nicht in die Augen bringen.

Eine antimykotische Behandlung der Haut des Nagelbettes mit Bifon Creme kann nur nach vorangehender keratolytischer Entfernung der pilzinfiltrierten Nagelsubstanz erfolgen.

Bifon Creme sollte bei Säuglingen und Kleinkindern nur unter ärztlicher Überwachung angewendet werden.

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

**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 weib-

liche Fertilität beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bifon Creme hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**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)

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)

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Häufigkeit nicht bekannt):**

Trockene Haut, Hautirritationen, Mazeration, Hautabschuppung, Rötung, Brennen, Juckreiz, Ausschlag, Ekzem, Bläschen, Nesselsucht, Kontaktdermatitis, allergische Dermatitis.

Diese Nebenwirkungen sind nach Beendigung der Behandlung reversibel.

Bei Überempfindlichkeit gegen Cetylstearylalkohol können allergische Reaktionen an der Haut auftreten.

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**

Absorption  
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<sup>3</sup> in der obersten Schicht der Epidermis (*Stratum corneum*) bis auf 5 µg/cm<sup>3</sup> im *Stratum papillare*.

Die Hautverweildauer, gemessen als infektoprotektive Wirkung am Meerschweinchen, beträgt für Bifonazol Creme mindestens 48–72 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 (< 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 zeigen 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 wiederholter oraler Verabreichung, die über der maximalen Exposition beim Menschen lagen, beobachtet und haben damit geringe Relevanz für die klinische Anwendung.

Mit Bifonazol wurden keine Kanzerogenitätsstudien 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 abgeben 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**

2-Octyl-1-dodecanol  
Cetylstearylalkohol  
Cetylpalmitat  
Sorbitanstearat  
Polysorbat 60  
Chlorhexidindigluconat  
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 Creme  
Tube mit 35 g Creme

**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  
E-Mail: service@dermapharm.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

26526.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

06.11.1995/15.08.2001

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2017

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt