

1.3.1	Miconazole nitrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Daktarin 20 mg/g krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g kreme vsebuje 20 mg mikonazolijevega nitrata.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

- butilhidroksianizol (E320): 0,052 mg/g
- benzojska kislina (E210): 2 mg/g

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Krema.

Krema je bela, homogena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe kože z dermatofiti ali kvasovkami in drugimi glivami, kot so: *Tinea capitis, corporis, manuum, barbae, cruris, pedis* (atletsko stopalo).

Ker zdravilo Daktarin deluje baktericidno na po Gramu pozitivne bakterije, se lahko uporablja pri mikozah pri katerih je prišlo do sekundarne okužbe s takimi bakterijami (npr. pri pleničnem dermatitisu).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kremo naneseemo na prizadeto mesto dvakrat na dan, navadno zjutraj in zvečer.

Zdravljenje traja od 2 do 6 tednov, odvisno od mesta in resnosti okužbe.

Po prenehanju vseh znakov mora bolnik, da bi preprečil ponovitev obolenja, zdravljenje obvezno nadaljevati še vsaj en teden.

Način uporabe

Kremo s prsti vtiramo v kožo, dokler se popolnoma ne vpije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge derivate imidazola ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poročali so o hudih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo in angioedemom med

1.3.1	Miconazole nitrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zdravljenjem s topičnimi formulacijami mikonazola. Če se pojavi reakcija, ki kaže na preobčutljivost ali draženje, je treba zdravljenje prekiniti. Daktarin krema ne sme priti v stik s sluznico oči.

Daktarin vsebuje benzojsko kislino (E210) in butilhidroksianizol (E320).

Benzojska kislina (E210) blago draži kožo, oči in sluznice.

Butilhidroksianizol (E320) lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in sluznic.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi omejene sistemske razpoložljivosti po lokalni uporabi (glejte poglavje 5.2) se klinično pomembne interakcije pojavijo zelo redko.

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralne antikoagulate, kot je varfarin, sta potrebna previdnost in spremljanje antikoagulacijskega učinka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Krema Daktarin se po lokalni uporabi minimalno absorbira v sistemski obtok (biološka uporabnost < 1 %). Čeprav ni dokazov, da je mikonazol embriotoksičen ali teratogen pri živalih, je treba pri predpisovanju kreme Daktarin med nosečnostjo vedno pretehtati morebitno tveganje in pričakovano korist zdravljenja.

Dojenje

Mikonazol se po lokalni uporabi minimalno absorbira v sistemski obtok. Ni znano, ali se izloča v materino mleko pri ljudeh. Zdravila, ki vsebujejo mikonazol in so namenjena za lokalno uporabo, je treba med dojenjem uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Daktarin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Podatki iz kliničnih preskušanj

V spodnji tabeli (tabela 1) so prikazani neželeni učinki, o katerih je poročalo 834 bolnikov, ki so uporabljali 2 % kremo z mikonazolom in/ali kremo s placebom v 21 dvojno slepih kliničnih preskušanjih. V tabeli so navedeni vsi neželeni učinki, ki naj bi bili povezani z zdravilom. Črtica pomeni, da bolniki iz navedene skupine niso poročali o pojavu navedenega neželenega učinka.

Tabela 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali bolniki, ki so v 21 dvojno slepih kliničnih preskušanjih uporabljali 2 % kremo z mikonazolom ali kremo s placebom

Organski sistem	2 % krema z mikonazolom (n = 426), %	krema s placebom (n = 408), %
Neželeni učinek		
<i>Skupni neželeni učinki</i>	1,9	1,2
Bolezni kože in podkožja		
pekoč občutek na koži	0,2	0,7
vnetje kože	0,2	--

1.3.1	Miconazole nitrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

hiperpigmentacija kože	0,2	--
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
draženje na mestu aplikacije	0,7	0,5
pekoč občutek na mestu aplikacije	0,2	0,2
srbenje na mestu aplikacije	0,2	--
neopredeljena reakcija na mestu aplikacije	0,2	--
topel občutek na mestu aplikacije	0,2	--

Opomba: Posamezni bolniki so lahko poročali o več kot enem učinku.

Podatki pridobljeno po prihodu zdravila na trg

V tabeli 2 so navedeni neželeni učinki, ki izhajajo iz spontanah poročil iz svetovnih pomarketiških izkušenj z zdravilom Daktarin in ustrezajo kriterijem pogostnosti.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z mikonazolijevim nitratom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

Organski sistem	Pogostnost
	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija, preobčutljivost, angioedem
Bolezni kože in podkožja	koprivnica, kontaktni dermatitis, izpuščaj, eritem, srbenje, pekoč občutek na koži
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu aplikacije, vključno z draženjem na mestu aplikacije

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

1.3.1	Miconazole nitrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Simptomi

Lokalna uporaba: Prekomerna uporaba lahko povzroči draženje kože, ki običajno izgine po prenehanju zdravljenja.

Zdravljenje

Nenamerno zaužitje: Krema Doktorin je namenjena za lokalno uporabo in ne za peroralno. V primeru nenamernega zaužitja velike količine tega zdravila lahko uporabimo ustrezno metodo praznjenja želodca, če se nam zdi potrebna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za zdravljenje dermatoloških bolezni; antimikotiki za lokalno zdravljenje, oznaka ATC: D01AC02.

Mikonazol deluje fungicidno na običajne dermatofite, glive kvasovke in razne druge glive ter baktericidno na določene grampozitivne bakterije.

Mikonazol zavira biosintezo ergosterola v glivah in spremeni sestavo drugih lipidnih sestavin membrane. To povzroči odmrtnje glivičnih celic.

Dokazano je bilo tudi, da je mikonazol učinkovit pri mikozah s sekundarno okužbo.

Običajno mikonazol zelo hitro učinkuje na srbečico (pruritus), ki pogosto spremlja okužbe z dermatofiti in kvasovkami. To simptomatsko izboljšanje je vidno prej kot prvi znaki zdravljenja okužbe.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po lokalni uporabi mikonazol ostane v koži do 4 dni. Sistemska absorpcija mikonazola je omejena; po lokalni uporabi mikonazola je biološka uporabnost manjša od 1 %. Plazemsko koncentracijo mikonazola in/ali njegovih presnovkov je bilo možno zmeriti 24 in 48 ur po aplikaciji.

Sistemska absorpcija je bila dokazana tudi po večkratni aplikaciji pri dojenčkih s pleničnim dermatitisom. Plazemska koncentracija mikonazola je bila pri vseh dojenčkih nizka ali pa je ni bilo moč zaznati.

Porazdelitev

Absorbirani mikonazol se veže na plazemske beljakovine (88,2 %) in rdeče krvne celice (10,6 %).

Biotransformacija in izločanje

Majhna absorbirana količina mikonazola se izloči predvsem z blatom, tako v obliki nespremenjenega zdravila kot tudi v obliki presnovkov, v štirih dneh po uporabi. Manjše količine nespremenjenega zdravila in presnovkov lahko najdemo tudi v seču.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Nizka toksičnost mikonazola (z vrednostmi $LD_{50} \geq 3$ g/kg) je bila ugotovljena pri študijah akutne oralne toksičnosti na podganah. Pri miših so ugotovljene vrednosti LD_{50} znašale od 872 mg/kg do 2600 mg/kg. Po oralni aplikaciji mikonazol nitrata je bila ugotovljena $LD_{50}=578$ mg/kg pri miših in $LD_{50}=920$ mg/kg pri podganah, kar govori o zmerni toksičnosti učinkovine.

1.3.1	Miconazole nitrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V študiji kronične oralne toksičnosti (26 tednov) na podganah in psih je ugotovljeno povečanje relativne teže jeter v odmerkih nad 30 mg/kg/dan.

Študije s področja reprodukcije so pokazale, da mikonazol in mikonazol nitrat (80mg/kg), zaradi inhibicije sinteze estrogena, podaljšata gravidnost in povzročata boleče popadke pri podganah.

Toksične učinke pri materah, fetotoksične in embriotoksične učinke so opazili pri podganah in kuncih po oralni aplikaciji 100 mg/kg učinkovine. *In vitro* študije na mišjih Leydlovih celicah so pokazale, da učinkovina inhibira sintezo testosterona.

Mikonazol ni imel mutagenega učinka na *Klebsiella pneumoniae* in *Escherichia coli* v *in vitro* testu, pokazal pa je genotoksični učinek na mišjih somatičnih celicah in celicah zarodka *in vivo*.

Mikonazol in mikonazol nitrat nista uvrščena med kancerogene učinkovine.

V pred kliničnih študijah so učinke opazili pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo preparata.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

makroglicerol stearat
makroglicerol oleat
tekoči parafin
butilhidroksianizol (E320)
benzojska kislina (E210)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tuba (Al): 30 g kreme, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SmPCPIL067538_3	22.09.2015 – Updated: 05.12.2017	Page 5 of 6
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Miconazole nitrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

H/92/00438/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 10. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 3. 2018