

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SITAMIC 50 mg mukoadhezivne bukalne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg mikonazola.

Pomožne snovi: laktoza monohidrat, koncentrat mlečnih beljakovin.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mukoadhezivna bukalna tableta

Bele do rahlo rumene tablete z zaobljeno in ravno stranjo z vtisnjeno črko "L".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje orofaringealne kandidoze (OFK) pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

gingivalna uporaba

Samo za odrasle.

Uporaba ene mukoadhezivne bukalne tablete enkrat na dan, 7 do 14 dni, glede na bolnikov klinični odziv. Tableto je priporočljivo vzeti zjutraj, po umivanju zob, saj je ponoči tvorba sline manj pomembna. Zdravilo SITAMIC se lahko jemlje s hrano in pijačo.

Če po 7 dneh zdravljenja pride do popolne klinične ozdravitve (opredeljene kot popolno izginotje znakov in simptomov bolezni), se lahko uporaba zdravila SITAMIC prekine.

V primeru konfluentnih/obsežnih lezij OFK je treba zdravljenje nadaljevati do klinične ozdravitve ali do 14 dni.

Način uporabe:

Zdravilo SITAMIC je treba dati na zgornjo dlesen, tik nad sekalec:

- Ko bolnik vzame tableto iz steklenice, jo mora uporabiti takoj. Treba je poudariti, da ima tableta ravno in zaobljeno stran.
- Zaobljeno stran tablete je treba položiti na zgornjo dlesen nad sekalec. Tableto 30 sekund držite na mestu z rahlim pritiskom prsta na zgornjo ustnico.
- Če se tableta ne prilepi, jo položite na drugo mesto.
- Če se tableta odlepi v prvih 6 urah, vendar je ne pogoltnete, jo morate takoj zamenjati z drugo.
- Če zdravilo SITAMIC ponesreči pogoltnete, je priporočljivo spiti kozarec vode. Če tableto pogoltnete v prvih 6 urah po namestitvi, jo lahko zamenjate samo enkrat.

- Zdravilo SITAMIC je treba pri vsaki uporabi položiti na drugo stran zgornje dlesni.

Starejša populacija: starejši bolniki lahko uporabljajo zdravilo SITAMIC.

Izkušenj pri otrocih ni.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino in katerokoli pomožno snov.
- Alergija na mleko ali mlečne derivate.
- Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.
- Sočasna uporaba peroralnih koagulantov, hipoglikemičnih sulfonamidov, cisaprida, pimozida, alkaloidov ergot: ergotamina, dihidroergotamina (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba s halofantrinom ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze, ali z malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati zdravila SITAMIC.

Po uporabi zdravila SITAMIC so redko opazili lokalno draženje. Kot pri vseh drugih zdravilih se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije.

Zdravilo SITAMIC je treba dati na zgornjo dlesen, tik nad sekalec, zato:

- Se je treba izogibati vsem situacijam, ki lahko ovirajo pritrjevanje tablete, vključno z dotikanjem ali pritiskanjem že nameščene tablete. Izogibati se je treba tudi žvečenju žvečilnega gumija.
- Tablete se ne smejo sesati, žvečiti ali pogoltniti.
- Če bolnik krtači zobe čez dan, se tablete ne sme dotikati, usta pa mora previdno splakniti.
- Če so usta suha, je priporočljivo navlažiti dlesen, preden pritrdite mukoadhezivno bukalno tableto.
- Lahko pride do nenamernega zaužitja zdravila SITAMIC. Če zdravilo SITAMIC ponesreči pogoltnete, je priporočljivo spiti kozarec vode

Pokazali so, da je delež klinične ozdravitve z zdravilom SITAMIC manjši pri bolnikih z obsežnim ali konfluentnim OFK.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Mikonazol je zaviralec encimov CYP2C9 in CYP3A4. Študij medsebojnega delovanja z zdravilom SITAMIC niso izvedli. Tudi če sistemska absorpcija, ki so jo opazili pri zdravilu SITAMIC, ni bila zadostno določena, je uporaba zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, ki jih presnavljata encima CYP2C9 in CYP3A4, kontraindicirana zaradi povečane izpostavljenosti (glejte poglavje 4.3).

Kontraindicirana sočasna uporaba:

- Peroralni antikoagulant

Nepredvidljiva krvavitev, ki lahko sčasoma postane huda.

- Cisaprid

Povečano tveganje za ventrikularno aritmijo, npr. torsades de pointes.

- Pimozid

Povečano tveganje za ventrikularno aritmijo, npr. torsades de pointes.

- Alkaloidi ergot: ergotamin, dihidroergotamin

Tveganje za ergotizem z nekrozo v okončinah.

- Hipoglikemični sulfonamidi

Možnost pojava hipoglikemičnih simptomov, tudi kome.

Odsvetovane kombinacije z drugimi zdravili:

- Halofantrin

Povečano tveganje za ventrikularno aritmijo, npr. torsades de pointes.

Sočasna uporaba, pri kateri so potrebni previdnostni ukrepi:

- Fenitoin (in posledično fosfenitoin)

Povečane koncentracije fenitoina v plazmi, ki lahko dosežejo toksične ravni, zaradi zaviranja presnove fenitoina v jetrih.

Priporočeno je pozorno klinično spremljanje bolnika.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi mikonazola pri nosečnicah. Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov, vendar so opazili druge učinke na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Tveganje za ljudi ni znano. Mikonazol se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je to nujno potrebno.

Dojenje

Podatkov o izločanju mikonazola v materino mleko ni. Zato je pri predpisovanju doječim materam potrebna previdnost.

Če novorojenec ali dojenček, ki se hrani z dojenjem, prejema cisaprid, je kot varnostni ukrep, zaradi morebitnega tveganja z interakcijo z zdravilom pri otroku (torsades de pointes), uporaba mikonazola pri materi kontraindicirana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji z zdravilom SITAMIC niso izvedli. Vendar ni znano, da bi mikonazol vplival na budnost ali sposobnost vožnje.

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila SITAMIC so ocenili pri 462 bolnikih, vključenih v 3 klinična preskušanja (462 bolnikov, vključno s 315 bolniki, okuženimi z virusom HIV, in 147 bolniki z rakom glave in vratu, ki so prejeli radioterapijo) ter z izkušnjami po prihodu zdravila na trg. Resni neželeni dogodki, o katerih so poročali najpogosteje, so bile bolezni prebavil.

Neželene reakcije, razvrščene po organskih sistemih in pogostnosti so navedene spodaj (zelo pogoste ($\geq 1/10$); pogoste ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasne ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redke ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redke ($< 1/10.000$), neznane (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, diareja, bolečina v trebuhu, bruhanje, suha usta, neprijeten občutek v ustih, bolečina v dlesnih

Občasni: glosodinija, srbeče dlesni, ulceracija v ustih

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, disgevizija, agevizija

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: pruritus, izpuščaj

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: draženje na mestu aplikacije tablete, utrujenost, bolečina

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: okužba zgornjih dihal

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija

Žilne bolezni

Občasni: vročinski oblivi

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V primeru nenamernega prevelikega odmerjanja se lahko pojavita bruhanje in diareja.

Zdravljenje

Za mikonazol ni znanega antidota. Preveliko odmerjanje je treba zdraviti simptomatsko.

V primeru nenamernega zaužitja velikih količin zdravila SITAMIC, se lahko uporabi primerna metoda praznjenja želodca, če zdravnik oceni, da je nujno.

Pri zdravlilu SITAMIC niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimikrobna zdravila za lokalno oralno zdravljenje

Oznaka ATC: A01AB09

Način delovanja

Mikonazol ima protiglivično delovanje, saj zavira biosintezo ergosterola v celični membrani patogena. V majhnih koncentracijah deluje na citokrom P450 glivice, kar povzroča zaviranje 14- α -demetilacije, ki je korak v biosintezi ergosterola. Deplecija ergosterola in sočasno kopičenje lanosterola povzročata nekatere z membrano povezane motnje. Fungistatično delovanje mikonazola zaradi zaviranja membranske sterolne sinteze in fungicidnega učinka se kaže s spremembo v delovanju pregrade glivične membrane.

Mikrobiologija:

Mikonazol ima širok spekter delovanja proti glivicam iz rodu *Candida*, vključno s *C. albicans*, in vrstami, ki niso *albicans*, kot na primer *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* in *C. pseudotropicalis*.

Mikonazol deluje tudi protibakterijsko proti grampozitivnim bakterijam (vključno s *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* in *Erysipelothrix insidiosa*).

Vrste iz rodu *Candida*, ki najpogosteje sodelujejo v bukalni kandidozi (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* in *C. tropicalis*) so dovzetne za mikonazol. V najnovejših študijah je bila minimalna zaviralna koncentracija (Minimal Inhibitory Concentration – MIC) za *C. albicans* od 0,03 do 1 mikrogram/ml in od 0,03 do 4 mikrograme/ml za *C. nealbicans*, vključno s *C. glabrata* in *C. krusei*, ki sta intrinzično odporna za flukonazol.

V kliničnih preskušanjih pri HIV pozitivnih bolnikih je bila najbolj prevalentna vrsta *Candida albicans* (87,5 %). Pri bolnikih z rakom glave in vratu je med izhodiščnimi 321 izolati *Candida albicans* predstavljala 62,6 izolatov, *Candida nealbicans* pa 37,4 % (vključno s *C. tropicalis* (30,8 %), *C. Krusei* (22,5 %) in *C. glabrata* (10,8 %)).

MIC₉₀ mikonazola pri kliničnih izolatih *Candida* (*C. albicans*: 87,5 %, *C. tropicalis* 8 % in *C. parapsilosis* 2,1 %) iz kliničnega preskušanja pri 577 HIV pozitivnih bolnikih je bil pred zdravljenjem 0,25 mikrograma/ml. Po 14 dneh zdravljenja niso ugotovili odpornosti za mikonazol.

Odpornost za zdravilo

Pri vrstah *Candida* lahko pride do klinično pomembne odpornosti za sistemske triazole. Odpornost določa več mehanizmov, predvsem spremembe v aminokislinah in/ali regulaciji tarčnega encima ter različnih proteinih izlivne črpalke. V enem izolatu je pogosto sočasno prisotnih več mehanizmov. Navzkrižna odpornost pri azolih ni popolna, tudi v podrazredu triazolov ne. Pojav navzkrižne odpornosti je odvisen od številnih dejavnikov, vključno z ocenjenimi vrstami, klinično anamnezo, primerjavo azolnih spojin in vrsto preiskave za občutljivost, ki se opravi.

Ključnih točk odpornosti pri mikonazolu za povezavo delovanja *in vitro* s klinično učinkovitostjo niso ugotovili.

V medicinski literaturi niso poročali o primarni odpornosti vrste *Candida* na mikonazol, azolno učinkovino, ki spada v razred imidazolov. Redko so poročali o pridobljeni odpornosti za mikonazol, tudi pri bolnikih, ki so jih zdravili večkrat. V preiskavah *in vitro* s 150 novimi kliničnimi izolati večkratna izpostavljenost mikonazolu ni povzročila odpornosti za vrste *Candida*, občutljive ali odporne za triazol. Opazili pa so pomembno povečanje MIC mikonazola pri 2/6 sevov *Candida spp.*, tudi če je MIC ostal manjši kot 0,5 mikrograma/ml. Zato se po večkratni izpostavljenosti protiglivičnim terapijam ne sme izključiti pojav sevov, odpornih za mikonazol.

Klinične izkušnje

V randomizirani, primerjalni, za raziskovalce slepi študiji, ki so jo opravili pri bolnikih z rakom glave in vratu, ki so se zdravili z radioterapijo (vsi bolniki so imeli mukozitis, bukalno vnetje ali eritem, 96 % pa jih je imelo zmanjšan pretok slina), je bil delež odziva na 14. danin delež relapsa na 60. dan pri bolnikih s popolnim kliničnim odzivom (brez lezij v ustih) naslednji:

	SITAMIC 50 mg	Gel z mikonazolom
Populacija mITT	N = 141	N = 141
Delež popolnega kliničnega odziva	52,48 %	45,39 %
Razlika v zdravljenju (95-odstotni IZ)	+7,09 (-19,0; 4,8)	
Delež relapsa na 60. dan (95-odstotni IZ)	21,62 % (13,79; 32,31)	17,19 % (9,92; 28,27)
Populacija PP	N = 107	N = 106
Delež popolnega kliničnega odziva	53,27 %	51,89 %
Razlika v zdravljenju (95-odstotni IZ)	+1,38 (-15,1; 12,3)	
Delež relapsa na 60. dan (95-odstotni IZ)	24,56 (15,26; 37,17)	14,55 (7,62; 26,22)

V randomizirani, dvojno slepi, dvojno zakriti, primerjalni študiji pri HIV pozitivnih bolnikih je bil delež kliničnega ozdravljenja (brez znakov in simptomov OFK) po 14 dneh zdravljenja (med dnevom 17 in dnevom 22) in delež relapsa po 35 dneh naslednji:

	SITAMIC 50 mg	Pastile s klotrimazolom 10 mg
Populacija ITT	N = 290	N = 287
Delež klinične ozdravitve	60,7 %	65,2 %
Razlika v zdravljenju (95-odstotni IZ)	-4,5 (-12,4; 3,4)	
Delež relapsa na 35. dan (95-odstotni IZ)	27,9 % (21,3; 35,2)	28,1 % (21,8; 35,2)
Populacija PP	N=240	N=236
Delež klinične ozdravitve	68,3 %	74,2 %
Razlika v zdravljenju (95-odstotni IZ)	-5,9 (-14,0; 2,2)	
Delež relapsa na 35. dan (95-odstotni IZ)	26,9 % (20,2; 34,4)	27,6 % (21,1; 34,9)

V odprti, neprimerjalni študiji, ki je vključila 25 HIV pozitivnih bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom SITAMIC, je bil delež odziva na 14. dan 84-odstoten (95-odstotni IZ: 63,9, 95,5), delež relapsa na 45. dan pri klinično ozdravljenih bolnikih (brez znakov in simptomov OFK) pa 38,5-odstoten (95-odstotni IZ: 13,8, 68,4).

HIV pozitivni bolniki, ki so jih vključili v klinične študije, so imeli pomembno oslavljen imunski sistem. Pri več kot 50 % je bilo število $CD_4^+ < 250/mm^3$, pri 5 % pa je bilo število $CD_4^+ < 50/mm^3$ z velikim številom virusov (117.000 kopij/ml).

V kliničnih preskušanjih se je pri 94,3 % tablet zdravila SITAMIC aderenza na dlesnih vzdrževala več kot 6 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Peroralna biološka uporabnost mikonazola je majhna (25–30 %), ker se mikonazol slabo absorbira v prebavilih. Večina absorbiranega mikonazola se presnovi v jetrih. Manj kot 1 % uporabljenega odmerka se izloča v nespremenjeni obliki z urinom.

Okvarjeno delovanje ledvic ne vpliva pomembno na farmakokinetiko mikonazola. Aktivnih presnovkov ni, končni razpolovni čas pa je približno 20 ur.

Enkratni odmerek zdravila SITAMIC, ki vsebuje 50 mg mikonazola, uporabljen pri zdravih prostovoljcih, daje največjo povprečno koncentracijo v slini 15 mikrogramov/ml 7 ur po namestitvi tablete, pri čemer je površina pod krivuljo (AUC_{0-24h}) 55,23 mikrogramov.h/ml.

Po namestitvi ene tablete zdravila SITAMIC 50 mg so se po 1 uri dosegle koncentracije mikonazola v slini nad 1 mikrogram/ml (zgornja meja vrednosti MIC za seve *C. albicans*), ki so se povprečno vzdrževale 13 ur.

Koncentracije mikonazola v plazmi so bile pri večini zdravih prostovoljcev nezaznavne (meja kvantifikacije: 0,4 mikrograma/ml), kar potrjuje slabo absorpcijo mikonazola skozi bukalno sluznico ali v prebavilih po požiranju sline.

Po 7 dneh zdravljenja so bile koncentracije mikonazola v plazmi nezaznavne (meja kvantifikacije: 0,1 mikrograma/ml) pri 21,5 % bolnikov, pri več kot 90 % bolnikov pa zanemarljive (pod 10 nanogramov/ml).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti po enkratnem in ponavljajočem se odmerjanju ter v študijah pre- in postnatalnega razvoja so toksične učinke pri živalih (miših, podganah, kuncih in psih) opazili pri odmerkih, ki so bili 30- do 900-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri človeku (0,7 mg/kg). V študijah reproduktivne toksičnosti mikonazola so opazili embriotoksične učinke, vendar ne tudi teratogenih učinkov.

Običajne študije genotoksičnosti (Ames, kromosomske aberacije, mikronukleus) niso pokazale nikakršne potencialne genotoksičnosti.

Študije lokalne tolerance (sluznica lica pri hrčku ali preizkus senzitacije LLNA pri miših) niso pokazale nikakršne toksičnosti.

Študij kancerogenosti z mikonazolom niso opravili.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hipromeloza 2208
koncentrat mlečnih beljakovin
koruzni škrob
laktoza monohidrat
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v tesno zaprti originalni steklenici za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

14 tablet v steklenici (HDPE) z varnostno zaporko za otroke (iz polipropilena), ki vsebuje sušilo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioAlliance Pharma
49 Boulevard du Général Martial Valin
75015 Pariz
Francija
Telefon: + 33 (0)1 45 58 71 05

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1964/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

6.9.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6.9.2012