

1.3.1	Miconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Daktarin 20 mg/g oralni gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 g oralnega gela (1 žlička) vsebuje 100 mg mikonazola. 1 g oralnega gela vsebuje 20 mg mikonazola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

- 96 odstotni etanol: 7,57 mg/g

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Oralni/peroralni gel.

Gel je bele barve, homogen.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje kandidoze ustne votline in žrela ter prebavil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

S priloženo merilno žličko lahko odmerimo 5 ml gela, kar ustreza 124 mg učinkovine.

Odmerjanje

Odrasli

Kandidoza ustne votline in žrela

Štirikrat dnevno nanese 2,5 ml (1/2 merilne žličke, kar ustreza približno 50 mg) gela po jedi.

Ko simptomi izginejo, je treba z zdravljenjem nadaljevati vsaj še en teden.

Kandidoza v prebavilih

Gel se uporablja pri odraslih, ki imajo težave s požiranjem tablet.

Dnevni odmerek znaša 20 mg na kg telesne mase, razdeljen na 4 odmerke.

Dnevni odmerek ne sme biti večji od 250 mg (10 ml oralnega gela) štirikrat dnevno.

Ko simptomi izginejo, je treba z zdravljenjem nadaljevati še vsaj en teden.

Pediatrična populacija

Kandidoza ustne votline in žrela

Otroci (stari 2 leti in več)

Štirikrat dnevno nanese 2,5 ml (1/2 merilne žličke, kar ustreza približno 50 mg) gela po jedi.

Dojenčki (stari od 4 do 24 mesecev)

1.3.1	Miconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Štirikrat dnevno nanesemo 1,25 ml (1/4 merilne žličke, kar ustreza približno 25 mg) gela po jedi. Vsak odmerek je treba razdeliti v več manjših odmerkov in gel nanesti na prizadeto mesto (prizadeta mesta) s čistim prstom. Gela ne smemo nanašati v grlo, zaradi možne zadušitve.

Ko simptomi izginejo, je treba z zdravljenjem nadaljevati še vsaj en teden.

Kandidoza v prebavilih

Gel se lahko uporablja pri dojenčkih (starih ≥ 4 mesecev) in otrocih, ki imajo težave s požiranjem tablet. Dajemo jim 20 mg na kg telesne mase na dan v štirih odmerkih. Dnevni odmerek ne sme biti večji od 250 mg (10 ml oralnega gela) štirikrat na dan. Odmerjanje je enako kot pri odraslih.

Ko simptomi izginejo, je treba z zdravljenjem nadaljevati še vsaj en teden.

Način uporabe

V primeru kandidoze ustne votline in žrela, bolnik gela ne sme takoj pogoltniti, ampak ga mora čim dlje zadržati v ustih.

V primeru kandidoze ustne votline, je potrebno čez noč odstraniti zobno protezo in jo namazati z gelom.

4.3 Kontraindikacije

Oralni gel Doktorin je kontraindiciran v naslednjih primerih:

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge derivate imidazola ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pri dojenčkih, ki so mlajši od 4 mesecev ali še nimajo dovolj razvitega refleksa požiranja (glejte poglavje 4.4).
- Pri bolnikih z jetrno okvaro.
- Sočasna uporaba naslednjih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP3A4 (glejte poglavje 4.5):
 - substratov, za katere je znano, da podaljšajo interval QT, npr. astemizola, bepridila, cisaprida, dofetilida, halofantrina, mizolastina, pimozida, kinidina, sertindola in terfenadina,
 - ergot alkaloidov,
 - zaviralcev reduktaze HMG-CoA, kot sta simvastatin in lovastatin,
 - triazolama in peroralnega midazolama.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poročali so o hudih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo in angioedemom med zdravljenjem s formulacijami mikonazola. Če se pojavi reakcija, ki kaže na preobčutljivost ali draženje, je treba zdravljenje prekiniti.

Če je predvidena sočasna uporaba zdravila Doktorin in peroralnih antikoagulantov, kot je varfarin, je treba pozorno spremljati učinek antikoagulantov in previdno prilagajati njihov odmerek.

Pri sočasni uporabi mikonazola in fenitoina je priporočljivo spremljati njune koncentracije.

Pri bolnikih, ki jemljejo določene peroralne antidiabetike, kot so sulfonilsečnine, lahko med sočasnim zdravljenjem z mikonazolom pride do povečanega terapevtskega učinka in se pojavi hipoglikemija; razmisliti je treba o ustreznih ukrepih (glejte poglavje 4.5).

1.3.1	Miconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zlasti pri dojenčkih in otrocih (starih od 4 mesece – 2 let) je treba paziti, da z gelom ne zapremo zgornjega dela dihalne poti (grla). Zato gela ne smemo nanašati v grlo. Vsak odmerek moramo razdeliti na več manjših odmerkov in ga s čistim prstom nanesti v usta. Bolnika moramo opazovati zaradi možnih znakov dušenja.

Pri nedonošenčkih in dojenčkih, pri katerih je nevro-muskularni razvoj upočasnen, je spodnja starostna meja za uporabo zdravila višja, in sicer 5 do 6 mesecev.

Zdravilo Daktarin vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg na odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi kateregakoli zdravila je treba preveriti, po kateri poti se zdravilo presnavlja. Mikonazol lahko zavira presnovo drugih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo encimskih sistemov CYP3A4 in CYP2C9. Posledica je lahko povečan učinek in/ali podaljšano delovanje teh zdravil, vključno z neželenimi učinki.

Sočasna uporaba peroralnega mikonazola in naslednjih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP3A4, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

- substratov, za katere je znano, da podaljšajo interval QT, npr. astemizola, bepridila, cisaprida, dofetilida, halofantrina, mizolastina, pimozida, kinidina, sertindola in terfenadina,
- ergot alkaloidov,
- zaviralcev reduktaze HMG-CoA, kot sta simvastatin in lovastatin,
- triazolama in peroralnega midazolama.

Pri sočasni uporabi s peroralnim mikonazolom je treba naslednja zdravila uporabljati previdno, ker lahko pride do povečanega terapevtskega učinka ali podaljšanega delovanja in/ali neželenih učinkov. Po potrebi je treba zmanjšati njihov odmerek in, če je primerno, spremljati njihovo plazemsko koncentracijo:

- zdravila, ki se presnavljajo s pomočjo CYP2C9 (glejte poglavje 4.4):
 - peroralni antikoagulanti, kot je varfarin,
 - peroralni antidiabetiki, kot so sulfonilsečnine,
 - fenitoin,
- druga zdravila, ki se presnavljajo s pomočjo CYP3A4:
 - zaviralci proteaz HIV, kot je sakvinavir,
 - določena antineoplastična zdravila, kot so vinka alkaloidi, busulfan in docetaksel,
 - določeni zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot so dihidropiridini in verapamil,
 - določena imunosupresivna zdravila: ciklosporin, takrolimus, sirolimus (rapamicin),
 - druga zdravila: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspirone, karbamazepin, cilostazol, dizopiramid, ebastin, metilprednizolon, midazolam IV, reboksetin, rifabutin, sildenafil in trimetrexat.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Čprav ni dokazov, da je mikonazol je embriotoksičen ali teratogen pri živalih, je treba pri predpisovanju zdravila Daktarin med nosečnostjo vedno pretehtati morebitno tveganje in pričakovano korist zdravljenja.

Dojenje

Podatkov o izločanju mikonazola v materino mleko pri ljudeh ni, zato je pri predpisovanju zdravila Daktarin doječim materam potrebna previdnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

SmPCPIL067536_3	22.09.2015 – Updated: 05.12.2017	Page 3 of 7
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Miconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

4.8 Neželeni učinki

Varnost oralnega gela Daktarin je bila ocenjena pri 111 bolnikih s kandidozo ali z mikozi v ustni votlini, ki so sodelovali v petih kliničnih preskušanjih. Od teh 111 bolnikov je bilo 88 bolnikov odraslih bolnikov s kandidozo ali z mikozi v ustni votlini, ki so sodelovali v randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju s primerjalnim zdravilom in treh odprtih kliničnih preskušanjih. Ostali bolniki (23) so bili pediatrični bolniki s kandidozo v ustni votlini, ki so sodelovali v randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju s primerjalnim zdravilom pri pediatričnih bolnikih (starih ≤ 1 mesec do 10,7 let). Ti bolniki so vzeli vsaj en odmerek oralnega gela Daktarin.

Na podlagi zbranih varnostnih podatkov iz teh petih kliničnih preskušanj (pri odraslih in pediatričnih bolnikih) so bili najpogostejši neželeni učinki (pogostnost ≥ 1 %): slabost (6,3 %), nenavaden okus zdravila (3,6 %), bruhanje (3,6 %), neprijeten občutek v ustih (2,7 %), regurgitacija (1,8 %) in suha usta (1,8 %). O pojavu dizgevizije je poročalo 0,9 % bolnikov.

V tabeli A so navedeni vsi identificirani neželeni učinki, vključno s tistimi, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z mikonazolom, 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 ($< 1/10.000$),
- neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Odrasli bolniki

Na podlagi zbranih varnostnih podatkov iz štirih kliničnih študij pri odraslih so bili pogosti neželeni učinki slabost (4,5 %), nenavaden okus zdravila (4,5 %), neprijeten občutek v ustih (3,4 %), suha usta (2,3 %), dizgevizija (1,1 %) in bruhanje (1,1 %).

Pediatrični bolniki

V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih sta bila slabost in bruhanje zelo pogosta (13,0 %), regurgitacija pa je bila pogosta (8,7 %). Kot je razvidno iz izkušenj v obdobju trženja, se lahko pri dojenčkih in majhnih otrocih pojavi dušenje (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pričakovati je, da bodo pogostnost, vrsta in izrazitost drugih neželenih učinkov pri otrocih podobne kot pri odraslih.

Tabela A

Organski sistem	Pogostnost			
	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija, angioedem, preobčutljivost
Bolezni živčevja		disgevizija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dušenje	

1.3.1	Miconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni prebavil	suha usta, slabost, neprijeten občutek v ustih, bruhanje, regurgitacija			driska, stomatitis, obarvanje jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hepatitis
Bolezni kože in podkožja				toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, koprivnica, izpuščaj, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	nenavaden okus zdravila			

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

Simptomi

Pri nenamernem prevelikem odmerjanju lahko pride do bruhanje in driske.

Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Specifičnega protistrupa ni.

V primeru nenamernega zaužitja velike količine zdravila Doktorin lahko uporabimo ustrezno metodo praznjenja želodca, če se nam zdi potrebna. (Glejte poglavje 4.5.)

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila v zobozdravstvu, protimikrobne učinkovine in antiseptiki za lokalno oralno zdravljenje, oznaka ATC: A01AB09.

Mikonazol deluje fungicidno zlasti na dermatofite in kvasovke ter baktericidno na nekatere gram pozitivne bakterije. Mikonazol zavira biosintezo ergosterola, ki je glavna sestavina celičnih membran gliv in plesni ter spremeni sestavo drugih lipidnih sestavin membrane. To povzroči odmrtnje glivičnih celic.

1.3.1	Miconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po dajanju oralnega gela se mikonazol sistemsko absorbira. Po odmerku 60 mg mikonazola v obliki oralnega gela je najvišja plazemska koncentracija dosežena v približno dveh urah in znaša 31 – 49 ng/ml.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Absorbirani del mikonazola se v veliki meri presnovi; manj kot 1 % odmerka se izloči v nespremenjeni obliki s sečem.

Izločanje

Pri večini bolnikov je razpolovna doba plazemskega mikonazola 20 do 25 ur. Pri bolnikih z ledvično okvaro je razpolovna doba podobna kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Med hemodializo se plazemska koncentracija mikonazola zmerno zmanjša (za približno 50 %).

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.

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

glicerol (E422)
predgelirani škrob
prečiščena voda
polisorbat 20
aroma pomaranče
aroma kakava (etanol)
96 odstotni etanol
natrijev saharinat

1.3.1	Miconazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tuba (Al), merilna žlička: 40 g oralnega gela, 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

H/92/00438/002

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