

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DAKTARIN 20 mg/g gel orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di gel contiene:

Principio Attivo: miconazolo 20 mg.

Eccipienti con effetto noto: alcool etilico 7.85 mg per gr

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

DAKTARIN 2% gel orale: 20 mg/g di gel per uso orale, bianco, omogeneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Trattamento curativo e profilattico delle candidosi della cavità oro-faringea e del tratto gastrointestinale.

Come misura terapeutica o profilattica contro altre micosi del tubo digerente, o contro micosi sistemiche, come la candidosi, la blastomicosi sud-americana e la coccidioidomicosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il cucchiaino dosatore (misurino) fornito equivale a 124 mg per 5 ml.

Candidosi della cavità oro-faringea

- Lattanti (4-24 mesi): 1,25 ml di gel (1/4 di misurino) da applicare quattro volte al giorno dopo i pasti. Ogni dose deve essere divisa in porzioni più piccole ed il gel deve essere applicato sull'area colpita dall'infezione con un dito pulito. Il gel non deve essere applicato in gola a causa del possibile soffocamento. Il gel non deve essere deglutito subito, ma deve essere trattenuto in bocca il più a lungo possibile.
- Adulti e bambini di età superiore ai 2 anni: 2,5 ml di gel (1/2 misurino) da applicare quattro volte al giorno dopo i pasti. Il gel non deve essere deglutito subito, ma deve essere trattenuto in bocca il più a lungo possibile.

Continuare il trattamento per almeno una settimana dopo la scomparsa dei sintomi.

Nel caso di candidosi orale, togliere le protesi dentarie per il periodo notturno e spazzolarle con il gel.

Candidosi del tratto gastrointestinale

Il gel può essere usato per i lattanti (≥ 4 mesi di età), bambini ed adulti. La dose è di 20 mg/kg di peso corporeo al giorno, somministrato in quattro dosi divise. La dose giornaliera non deve superare i 250 mg (10 ml di gel orale) quattro volte al giorno.

Continuare il trattamento per almeno una settimana dopo la scomparsa dei sintomi.

4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati dell'imidazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- In lattanti con meno di 4 mesi di età o in cui la deglutizione non è ancora sufficientemente sviluppata (vedere paragrafo 4.4)
- In pazienti con disfunzioni epatiche
- In pazienti che ricevono in concomitanza farmaci metabolizzati dal sistema enzimatico CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5), cioè:
 - Sostanze che prolungano l'intervallo QT (astemizolo, bepridil, cisapride, dofetilide, alofantrine, mizolastina, pimozide, chinidina, sertindolo e terfenadina)
 - Alcaloidi dell'ergot
 - Inibitori della HMG-CoA reduttasi come simvastatina e lovastatina
 - Triazolam e midazolam per via orale.
- In pazienti che utilizzano miconazolo gel orale in concomitanza con i seguenti farmaci che sono soggetti al metabolismo del CYP2C9 (vedere paragrafo 4.5):
 - anticoagulanti orali come ad esempio warfarin

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

È consigliabile controllare i livelli di miconazolo e fenitoina, in caso di assunzione concomitante dei due farmaci.

In pazienti in trattamento con alcuni ipoglicemizzanti orali, come ad esempio le sulfaniluree, può verificarsi un aumentato effetto terapeutico che può portare ad un'ipoglicemia se assumono contemporaneamente miconazolo. Pertanto, devono essere prese appropriate precauzioni (vedere paragrafo 4.5).

È importante tenere in considerazione la variabilità dello sviluppo della deglutizione nei lattanti, in particolare quando viene somministrato Daktarin gel orale nei lattanti di età compresa tra 4-6 mesi.

Il limite di età inferiore deve essere aumentato a 5-6 mesi di età per i lattanti nati prematuramente o in cui la deglutizione non è ancora sufficientemente sviluppata.

Reazioni di ipersensibilità severa, inclusa anafilassi e angioedema, sono state riportate durante il trattamento con Daktarin. Se dovesse verificarsi una reazione riconducibile a ipersensibilità o irritazione, il trattamento deve essere interrotto.

Gravi reazioni cutanee (ad esempio Necrolisi Epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson) sono state riportate in pazienti che ricevevano Daktarin (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda che i pazienti siano

informati circa i segni di reazioni cutanee gravi , e che l'uso di Daktarin deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo.

Soffocamento nei lattanti e nei bambini

Si deve prestare particolare attenzione durante la somministrazione di DAKTARIN gel a lattanti e bambini (età dai 4 mesi ai 2 anni) per evitare che il gel ostruisca la gola. Per questo, il gel non deve essere applicato in gola. Ogni dose deve essere divisa in porzioni più piccole ed applicata nella bocca con un dito pulito. Controllare il paziente per evitare un possibile soffocamento.

A causa del rischio di soffocamento, il gel non deve essere applicato al capezzolo di una donna in allattamento per la somministrazione al lattante.

DAKTARIN gel orale contiene 7.85 mg di alcool (etanolo) per 1000 mg che è equivalente a 0.00785 mg/mg (0.785 % mg/mg). La quantità in 1000 mg di questo medicinale è equivalente a meno di 1 mL di birra o 1 mL di vino. La piccola quantità di alcool in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

DAKTARIN gel orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per g , cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Quando si usa contemporaneamente a qualsiasi altro farmaco, il foglio illustrativo di quest'ultimo deve essere attentamente consultato per avere informazioni sulla sua via di metabolizzazione.

Il miconazolo può inibire il metabolismo dei farmaci metabolizzati dal sistema enzimatico CYP3A4 e CYP2C9, dunque può provocare un aumento e/o un prolungamento dei loro effetti sia terapeutici che indesiderati.

Per questo motivo, l'uso di miconazolo per via orale è **controindicato** nella co-somministrazione dei seguenti farmaci, soggetti a metabolismo attraverso il sistema enzimatico CYP3A4 (vedi paragrafo 4.3 *Controindicazioni*):

- Sostanze che prolungano l'intervallo QT (astemizolo, bepridil, cisapride, dofetilide, alofantrine, mizolastina, pimozide, chinidina, sertindolo e terfenadina)
- Alcaloidi dell'ergot
- Inibitori della HMG-CoA reduttasi come simvastatina e lovastatina
- Triazolam e midazolam per via orale

Miconazolo gel orale è controindicato nella co-somministrazione dei seguenti farmaci che vengono metabolizzati da parte del sistema enzimatico CYP2C9 (vedi paragrafo

4.3):

- anticoagulanti orali come ad esempio warfarin

Occorre usare particolare precauzione nella co-somministrazione di miconazolo per uso orale e dei farmaci di seguito riportati a causa del possibile aumento o prolungamento degli effetti sia terapeutici sia indesiderati. Se necessario, il loro dosaggio deve essere ridotto e, eventualmente, i loro livelli plasmatici monitorati:

- Farmaci metabolizzati dal sistema enzimatico CYP2C9 (vedi paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego):
 - ipoglicemizzanti orali come ad esempio sulfoniluree
 - fenitoina
- Altri farmaci metabolizzati dal sistema enzimatico CYP3A4:
 - inibitori della HIV proteasi come ad esempio saquinavir
 - alcuni agenti antineoplastici come ad esempio alcaloidi della vinca, busulfano e docetaxel
 - alcuni bloccanti dei canali del calcio come ad esempio diidropiridine e verapamil
 - alcuni agenti immunosoppressori: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (rapamicina)
 - altri: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspirone, carbamazepina, cilostazolo, disopiramide, ebastina, metilprednisolone, midazolam IV, reboxetina, rifabutina, sildenafil e trimetrexato.

4.6 Fertilità, **gravidanza e allattamento**

Gravidanza

In studi condotti sugli animali, miconazolo non ha dimostrato effetti teratogeni, ma fetotossici ad alte dosi per via orale. Il significato di questa correlazione negli esseri umani non è noto.

È preferibile evitare l'uso di DAKTARIN durante la gravidanza almeno che i benefici della terapia per la paziente siano considerati maggiori rispetto ai rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se miconazolo o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno (vedere paragrafo 4.4), perciò occorre usare cautela nel prescrivere DAKTARIN durante l'allattamento.

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

DAKTARIN non altera la capacità di guidare autoveicoli o di usare macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

La sicurezza di DAKTARIN Gel Orale è stata valutata in 111 pazienti adulti con candidosi orale o micosi orale che hanno partecipato a 5 studi clinici. Di questi 111 pazienti, 88 erano adulti con candidosi orale o micosi orale che

hanno partecipato ad uno studio clinico randomizzato, con controllo attivo, in doppio cieco e tre studi clinici in aperto. Gli altri 23 pazienti erano pazienti pediatrici con candidosi orale che hanno partecipato ad uno studio clinico randomizzato, con controllo attivo, in aperto (età ≤1 mese - 10,7 anni). Questi pazienti hanno assunto almeno una dose di DAKTARIN Gel Orale e sono stati rilevati i dati di sicurezza.

Sulla base dei dati aggregati di sicurezza provenienti dai 5 studi clinici (adulti e bambini), le reazioni avverse più comunemente riportate (incidenza ≥1%) sono state nausea (6,3%), alterazione del gusto (3,6%), vomito (3,6%), disturbi del cavo orale (2,7%), rigurgito (1,8%) e bocca secca (1,8%). La disgeusia è stata riportata nello 0,9% dei pazienti.

Sulla base dei dati aggregati di sicurezza provenienti da 4 studi clinici negli adulti, le reazioni avverse più comunemente riportate includevano nausea (4,5%), alterazione del gusto (4,5%), disturbi del cavo orale (3,4%), bocca secca (2,3%), disgeusia (1,1%) e vomito (1,1%). In 1 studio pediatrico, le reazioni avverse riportate includevano nausea (13,0%), vomito (13,0%) e rigurgito (8,7%).

Includendo le reazioni avverse provenienti dagli studi clinici sopra menzionate, la tabella A mostra le reazioni avverse che sono state riportate con l'uso di DAKTARIN gel orale o compresse nell'esperienza post marketing.

Si applicano le seguenti definizioni per le diverse frequenze: molto comune (≥ 1/10), comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), non comune (da ≥ 1/1000 a < 1/100), raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1000), molto raro (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Negli studi clinici, la frequenza di nausea e vomito era "molto comune" nei pazienti pediatrici rispetto a "comune" negli adulti e il rigurgito era "comune" nei pazienti pediatrici mentre non è stato riportato negli adulti. Come identificato attraverso l'esperienza post-marketing, può verificarsi soffocamento nei lattanti e nei bambini (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle altre reazioni avverse nei bambini siano simili a quelle degli adulti.

Tabella A: Reazioni avverse al farmaco nei pazienti trattati con DAKTARIN gel orale

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse al farmaco			
	Frequenza			
	Molto comune (≥)	Comune (≥ 1/100 a <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 a <1/100)	Non nota

	1/10)			
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica , Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso			Disgeusia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Soffocamento
Patologie gastrointestinali	Nausea (bambini), vomito (bambini)	Bocca secca, Nausea (adulti), Disturbi del cavo orale, Vomito (adulti), Rigurgito (bambini)		Diarrea, Stomatite, Scolorimento della lingua

Patologie epatobiliari				Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Angioedema, Necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens-Johnson, Orticaria, Eruzione cutanea, Pustolosi esantemica acuta generalizzata (AGEP), Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione		Alterazione del gusto		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.agenziafarmaco.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio accidentale, si possono manifestare vomito e diarrea.

Trattamento

Il trattamento è sintomatico e di supporto. Un antidoto specifico non è disponibile.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Antimicrobici e antisettici per il trattamento orale locale - Miconazolo, codice ATC: A01A B09

Miconazolo è dotato di spiccata attività antimicotica, sia nei confronti dei dermatofiti che dei lieviti (Candida in particolare), e di potente attività antibatterica contro alcuni bacilli e cocci gram-positivi.

La sua attività si basa sulla inibizione della biosintesi dell'ergosterolo nelle cellule del micete e sulla variazione di composizione dei componenti lipidici delle membrane con conseguente necrosi delle cellule fungine.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Assorbimento:

Il miconazolo è assorbito a livello sistemico dopo somministrazione come gel orale. La somministrazione di una dose da 60 mg di miconazolo come gel orale porta ad una concentrazione plasmatica di picco da 31 a 49 ng/ml e si verifica circa 2 ore dopo la somministrazione.

Distribuzione

Il miconazolo assorbito è legato alle proteine plasmatiche (88,2%), principalmente alle proteine sieriche e ai globuli rossi (10,6%).

Metabolismo ed eliminazione

La maggior parte della quantità di miconazolo assorbito è metabolizzato; meno del 1% della dose somministrata è escreta immodificata con le urine. L'emivita plasmatica di miconazolo nella maggior parte dei pazienti è compresa tra 20 e 25 ore. L'emivita di eliminazione di miconazolo è simile nei pazienti con funzione renale compromessa. Le concentrazioni plasmatiche di miconazolo sono moderatamente ridotte (circa il 50%) durante l'emodialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di irritazione locale, tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti di DAKTARIN gel orale sono: Polisorbitan monolaurato, saccarina sodica, acqua purificata, amido di patata pregelatinizzato, aroma di arancio, aroma di cacao, **alcool etilico**, glicerina.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità'

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo da 80 g con cucchiaino dosatore (misurino) da 5 ml (corrispondente a 124 mg di miconazolo)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per aprire il tubo, svitare il tappo, quindi bucare il sigillo del tubo utilizzando lo spillo posto sul tappo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag SpA
Via M. Buonarroti, 23
20093 COLOGNO MONZESE (Milano)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO AIC n 024957060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 1983
Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO