

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daktarin 20mg /g crema vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di crema contiene:

Principio attivo: Miconazolo nitrato 20 mg

Eccipienti con effetto noto:

Acido benzoico (E210) e idrossianisolo butilato (E320).

Questo medicinale contiene 156 mg di acido benzoico in ogni tubo di crema da 78 gr che è equivalente a 2 mg/g di crema.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

20mg /g crema vaginale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Infezioni vulvovaginali da Candida.

Per la sua azione antibatterica sui batteri Gram-positivi, Daktarin può essere impiegato per il trattamento delle micosi con superinfezioni da parte di tali microrganismi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Introdurre una volta al giorno (la sera prima di coricarsi) il contenuto dell'applicatore (circa 5 g di crema) profondamente in vagina.

Il trattamento deve essere proseguito per almeno 10 giorni, anche se prurito e leucorrea sono scomparsi dopo 3 giorni. In caso di mancato effetto è opportuno ripetere gli accertamenti microbiologici per confermare la diagnosi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di DAKTARIN nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni, non sono state ancora stabilite.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati dell'imidazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

1. Per aprire il tubo, svitare il tappo, capovolgerlo e perforare l'opercolo d'alluminio con il cuneo perforatore.
2. Avvitare l'applicatore sul tubo al posto del tappo.
3. Premere leggermente il tubo alla sua estremità inferiore per far penetrare la crema nell'applicatore. Se il pistone offre una certa resistenza, tirarlo delicatamente. Salvo prescrizione del medico curante l'applicatore dovrà essere riempito completamente.
4. Togliere l'applicatore dal tubo, che deve essere immediatamente richiuso col tappo.
5. In posizione distesa, le ginocchia sollevate allargate, introdurre delicatamente l'applicatore in vagina il più profondamente possibile. Spingere completamente il pistone. Ritirare quindi l'applicatore e buttarlo via.

Nel caso dovessero verificarsi sensibilizzazione o una reazione allergica, il trattamento deve essere interrotto. Una terapia adeguata dovrebbe essere seguita anche dal partner qualora sia stato infettato.

Daktarin non macchia né la pelle né gli indumenti.

L'uso di preservativi o diaframmi in lattice durante il trattamento con preparazioni vaginali antifettive può diminuire l'efficacia dei contraccettivi in lattice. Pertanto, DAKTARIN crema non dovrebbe essere usato contemporaneamente a preservativi o diaframma in lattice.

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

Eccipienti

Daktarin contiene acido benzoico e idrossianisolo butilato

L'acido benzoico può causare irritazione locale.

L'idrossianisolo butilato può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto) o irritazione agli occhi e alle mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

È noto che il miconazolo somministrato per via sistemica inibisce il CYP3A4/2C9. Dal momento che, in seguito ad applicazione vaginale, la presenza del farmaco nel sangue è limitata, le interazioni giudicate rilevanti da un punto di vista clinico sono molto rare. Tuttavia, nei pazienti trattati con anticoagulanti orali, come warfarin, occorre prestare attenzione e monitorare l'azione anticoagulante. L'efficacia e gli effetti indesiderati di altri farmaci (per esempio ipoglicemizzanti orali e fenitoina), se somministrati contemporaneamente al miconazolo, possono essere aumentati e per questo occorre particolare cautela. Dovrebbe essere evitato il contatto con alcuni prodotti in lattice, come contraccettivi del tipo diaframma o preservativo, e DAKTARIN crema, dal momento che il lattice potrebbe essere danneggiato dalla base emolliente (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sebbene l'assorbimento intravaginale sia limitato, nel primo trimestre di gravidanza DAKTARIN deve essere usato solo se, a giudizio del medico, il beneficio atteso supera il rischio potenziale.

Allattamento

Non sono noti dati relativi all'escrezione di miconazolo nitrato nel latte materno, quindi deve essere adottata molta cautela quando si somministra DAKTARIN nel periodo dell'allattamento (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Dati da studi clinici

La sicurezza di DAKTARIN è stata valutata su un totale di 537 donne che hanno partecipato a due studi clinici in singolo-cieco. Un totale di 537 donne con candidosi confermata microbiologicamente e sintomi (es. prurito vulvovaginale, bruciore/irritazione) o segni di eritema vulvare, edema, escoriazioni, eritema o edema vaginale sono state trattate con miconazolo per via vaginale: in modo del tutto casuale è stata assegnata, a ciascuna di loro, una singola capsula da 1200 mg o l'applicazione per 7 giorni della crema vaginale al 2%.

Le reazioni avverse (ADR) $\geq 1\%$ riportate dalle donne coinvolte in questi studi sono riportate in Tabella 1. **Tabella 1 Reazioni avverse (ADR) $\geq 1\%$ riportate dalle donne trattate con DAKTARIN**

in 2 studi in singolo cieco

Classificazione per sistemi/organi	Miconazolo 1.200 mg Capsule molli vaginali (n=272) %	Miconazolo 20 mg/g Crema vaginale per 7 giorni (n=265) %
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Prurito degli organi genitali femminili	16,5	23
Sensazione di bruciore vaginale	22,8	22,6
Fastidio vulvovaginale	16,2	14,3
Dismenorrea	3,3	3,4
Perdite vaginali	3,7	0,4
Emorragia vaginale	1,1	0,4
Dolore vaginale	1,5	0,4
Patologie del sistema nervoso		
Mal di testa	9,6	13,6
Infezioni ed infestazioni		
Infezione del tratto urinario	1,1	0,4
Patologie gastrointestinali		
Dolore addominale	1,8	2,3
Dolore nella parte superiore dell'addome	1,5	1,1
Nausea	1,5	1,1
Dolore nella parte inferiore dell'addome	1,5	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Rash	1,1	0,4
Patologie renali e urinarie		
Disuria	1,1	0,4

Altre reazioni avverse (ADR) <1% riportate dalle donne (n= 537) coinvolte nei 2 studi in singolo-cieco sono elencate in Tabella 2. **Tabella 2. Reazioni avverse (ADR) <1% riportate dalle donne trattate con DAKTARIN in 2 studi in singolo-cieco**

Classificazione per sistemi/organi	Miconazolo 1.200 mg Capsule molli vaginali (n=272) %	Miconazolo 20 mg/g Crema vaginale per 7 giorni (n=265) %
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Rash pruriginoso	0	0,4
Rosacea	0,4	0
Gonfiore del viso	0,7	0
Orticaria	0,4	0

La maggior parte delle reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici sono state di intensità lieve o moderata.

Dati da segnalazioni post-marketing

Le reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing con DAKTARIN sono elencate nella Tabella 3. In questa tabella, la frequenza viene classificata in base alla seguente convenzione:

molto comuni $\geq 1/10$

comuni $\geq 1/100$ e $< 1/10$

non comuni $\geq 1/1000$ e $< 1/100$

rare $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$

molto rare < 1/10000, compresi i casi isolati

Le reazioni in Tabella 3 sono riportate secondo la classificazione MedDRA per sistemi/organi e la convenzione sulla frequenza basandosi sulle valutazioni delle segnalazioni spontanee. **Tabella 3. Reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing di DAKTARIN e classificate in termini di frequenza sulla base delle segnalazioni spontanee**

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro

Ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi,

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro

Angioedema, Prurito

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro

Irritazione vaginale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro

Reazione al sito di applicazione

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

DAKTARIN crema è destinato all'applicazione locale e non per uso orale.

Trattamento

In caso di ingestione accidentale di grandi quantitativi di DAKTARIN crema, utilizzare una appropriata terapia di supporto (vedere anche paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione)

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfettivi ed antisettici – derivati imidazolic.

Codice ATC: G01AF04

Il miconazolo nitrato è dotato di spiccata attività fungistatica e fungicida sia nei confronti dei dermatofiti che dei lieviti (Candida in particolare), e di potente attività battericida contro bacilli e cocci Gram-positivi, confermata anche da reperti ultrastrutturali al microscopio elettronico.

Il meccanismo di azione antimicotica della sostanza è stato chiarito: essa, a dosi fungicide, provoca accumulo di perossidi all'interno delle cellule del micete, con conseguente necrosi delle stesse.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento irrilevante per via intravaginale.

5.3 Dati pre clinici di sicurezza

TOSSICOLOGIA:

Per somministrazione acuta:

DL 50 (Miconazolo nitrato nel ratto S.D., per os): 1220 mg/kg

DL 50 (Miconazolo nitrato nel topo albino, per os): 645 mg/kg

Per somministrazione prolungata:

Ratto, per os (miconazolo nitrato, per 180 gg): 25 mg/kg/die

Coniglio, per os (miconazolo nitrato, per 180 gg): 20 mg/kg/die

- il trattamento non influenza il normale accrescimento, né la crasi ematica, né le funzioni renale e epatica; nessuna influenza negativa nel normale sviluppo degli organi.

TOSSICITA' FETALE:

Assenza di tossicità fetale, sia nella ratte che nella coniglia, per os.

ATTIVITA' CANCEROGENETICA:

Da escludersi, per l'assenza di analogie strutturali del miconazolo con sostanze ad attività cancerogena conosciuta, e per l'assenza di reperti specifici nelle prove di tossicità per somministrazione prolungata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polietilenglicole palmito stearato, macrogol, glicerolo oleato, paraffina liquida, idrossianisolo butilato, acido benzoico, acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo da 78 g con 16 applicatori monouso

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Johnson & Johnson S.p.A., Via Ardeatina, km 23,500 - 00071 Santa Palomba – Pomezia - Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DAKTARIN 20 mg/g crema vaginale - 1 tubo da 78 g con 16 applicatori monouso
AIC N° 024957247

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 1995

Data del rinnovo più recente: Giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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: etanolo, aroma arancia (contenente a sua volta gli allergeni: citral, citronello, d-limonene, geraniol, linalool) e aroma cacao (contenente a sua volta gli allergeni: benzil benzoato e alcool benzilico per ogni grammo).

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 1 000 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.

Aroma arancia

Questo medicinale contiene aroma arancia (contenente a sua volta gli allergeni: citral, citronellol, d-limonene, geraniol, linalool).

Aroma cacao

Questo medicinale contiene aroma cacao (contenente a sua volta gli allergeni benzoato di benzile e alcool benzilico che possono causare reazioni allergiche).

Benzil benzoato

Questo medicinale contiene 0,000000017 mg di benzil benzoato in ogni singola dose massima per un adulto (10 ml di gel orale). Il benzoato di benzile può causare una lieve irritazione locale.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene 0,0000000285 mg di alcool benzilico in ogni singola dose massima per un adulto (10 ml di gel orale). L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

La somministrazione di alcool benzilico è associata al rischio di gravi effetti collaterali inclusi problemi respiratori (denominati "sindrome da respiro agonico") nei bambini piccoli.

Non somministri a neonati fino a 4 settimane di età se non diversamente raccomandato dal medico.

Le donne in gravidanza o che allattano devono chiedere consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e possono causare effetti collaterali (denominati "acidosi metabolica").

I pazienti con una malattia renale devono chiedere consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Questo perché grandi quantità di alcool benzilico possono accumularsi nel corpo e possono causare effetti collaterali denominati "acidosi metabolica"). Altri volumi di alcool benzilico devono essere somministrati con cautela e solo se necessario, specialmente nei pazienti con insufficienza renale a causa del rischio di tossicità da accumulo (acidosi metabolica).

L'alcool benzilico può causare una lieve irritazione locale.

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, pimozone, 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 diidropiridina 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 pediatriche 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 $\geq 1\%$) 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 ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ 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 pediatriche rispetto a "comune" negli adulti e il rigurgito era "comune" nei pazienti pediatriche 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 ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Non nota
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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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 arancia (contenente a sua volta gli allergeni: citral, citronello, d-limonene, geraniol, linalool) e aroma cacao (contenente a sua volta gli allergeni: benzil benzoato e alcool benzilico), **etanolo**, 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

Johnson & Johnson S.p.A., Via Ardeatina, km 23,500 - 00071 Santa Palomba – Pomezia – Roma

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