SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA
DAKTANOL 20 mg/g oralni gel
INN: mikonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV
1 g oralnog gela sadrži: mikonazola 20 mg
(listu pomoćnih supstanci vidjeti u tački 6.1)

3. FARMACEUTSKI OBLIK
Oralni gel.
Neprovidan gel, skoro bijele do žućkastobijele boje, mirisa na pomorandžu.

4. KLINIČKI PODACI
4.1. Terapijske indikacije
Mikonazol oralni gel se koristi u terapiji gljivičnih infekcija orofarinksa i gastrointestinalnog trakta.
Mikonazol gel se koristi kod odraslih, djece i dojenčadi od 4 mjeseca i starije.

4.2. Doziranje i način primjene
Peroralna i oromukozalna primjena.
1 kafena kašičica (obezbjeđuje), je ekvivalentna sa 124 mg mikonazola u 5 ml gela.

Orofaringealna kandidijaza
Dojenčad: 4-24 mjeseca: 1.25 ml (1/4 kafene kašičice) gela, četiri puta dnevno, nakon obroka. Svaka doza bi trebalo da bude podijeljena u manje porcije, a gel bi trebalo primjenjivati na zahvaćenu površinu/e čistim prstom. Gel ne bi trebalo primjenjivati na zadnju stranu grla zbog opasnosti od mogućeg gušenja. Gel ne bi trebalo da se guta odmah nego da se drži u ustima što je moguće duže.

Odrasli i djeca starija od 2 godine: 2.5 ml (pola kafene kašičice) gela, četiri puta dnevno, nakon obroka. Gel ne bi trebalo da se guta odmah nego da se drži u ustima što je moguće duže.

Terapiju bi trebalo produžiti bar nedjelju dana od povlačenja simptoma.

Kod oralne kandidijaze preporučuje se da se gelom premaže i zubna proteza i tako premazana ostavi preko noći.

Kandidijaza gastrointestinalnog trakta
Lijek se može primjenjivati kod dojenčadi (≥ 4 mjeseca starosti), djece i odraslih koji imaju problema sa gutanjem tableta. Doza je 20 mg po kilogramu tjelesne mase na dan, podijeljeno u četiri doze. Ukupna dnevna doza ne bi trebalo da pređe 250 mg (10 ml oralnog gela) četiri puta dnevno.

Terapiju bi trebalo produžiti bar nedjelju dana od povlačenja simptoma.

4.3. Kontraindikacije
Poznata preosjetljivost na mikonazol, druge derivate imidazola ili bilo koji sastojak preparata (vidjeti dio 6.1.).

Kod dojenčadi mlađih od 4 mjeseca ili kod onih kod kojih refleks gutanja još uvek nije dobro razvijen (vidjeti dio 4.4.).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Istovremena primjena lijeka kod osoba koje koriste u terapiji lijekove koji podliježu metabolizmu od strane enzima CYP3A4: (vidjeti dio 4.5)
- inhibitore HMG-CoA reduktaze (simvastatin i lovastatin);

- lijekove koji produžavaju QT-interval (astemizol, mizolastin, cisaprid, dofetilid, kinidin, pimozid, terfenadin, sertindol);
- alkaloide ražene glavnice (ergotamin);
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Mikonazol se sistemski apsorbuje i poznato je da inhibira CYP2C9 i CYP3A4 (vidjeti dio 5.2. Farmakokinetičke karakteristike) što može dovesti do produženih efekata varfarina. Zabilježeni su slučajevi krvarenja, neki sa smrtnim ishodima, pri istovremenoj upotrebi mikonazol oralnog gela i varfarina (vidjeti dio 4.5. Interakcija sa drugim ljekovima i drugi oblici interakcije i dio 4.8. Neželjeni efekti).Ukoliko se razmatra istovremena primjena lijeka Daktanol oralni gel i antikoagulantne terapije, antikoagulantni efekat treba pažljivo pratiti i titrirati (vidjeti dio 4.5).

Pacijentima treba savjetovati da ukoliko se jave neočekivano krvarenje ili modrice, krvarenje iz nosa, iskašljavanje krvi, krv u urinu, katranasta crna stolica ili povraćanje sadržaja koji liči na mljevenu kafu, da prekinu liječenje mikonazolom i potraže savjet ljekara.

Zabilježene su teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu i angioedem za vrijeme liječenja lijekom Daktanol i drugim formulacijama mikonazola (vidjeti dio 4.8.). Liječenje treba prekinuti ako se jave preosjetljivost ili iritacija.

Preporučljivo je pratiti koncentracije mikonazola i fenitoina u plazmi ako se koriste istovremeno u terapiji.
Kod pacijenata koji uzimaju oralne antidijabetike (derivati sulfonilureje), istovremena terapija mikonazolom može pojačati terapijski efekat ovih lijekova i dovesti do neželjene hipoglikemije. Stoga treba razmotriti preduzimanje odgovarajućih mjera koje su navedene u odjeljku 4.5 - Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija.

Opasnost od gušenja kod dojenčadi i male djece

Neophodan je poseban oprez kada se gel nanosi kod dojenčadi i male djece (uzrasta od 4 mjeseca do 2 godine), da bi se osiguralo da gel neće dovesti do opstrukcije grla gelom. Iz tog razloga lijek ne nanositi na zadnju stranu grla. Svaku dozu gela neophodno je podijeliti u manje porcije i primjenjivati na zahvaćenu površinu/e čistim prstom. Nakon primjene lijeka neko vrijeme treba posmatrati pacijenta zbog mogućeg gušenja. Takođe postoji opasnost od gušenja kod dojenčadi, pa se gel ne smije primjenjivati na bradavice dojilja.

Treba uzeti u razmatranje varijabilnost u sazrijevanju funkcije gutanja kod dojenčadi, naročito ako se gel daje dojenčadi uzrasta od 4-6 mjeseci.

Donju uzrasnu granicu pomjeriti na 5-6 mjeseci za novorođenčad koja su prijevremeno rođena, ili kod dojenčadi koja imaju sporiji neuromuskulatorni razvoj.

Lijek sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po dozi.

Teške kožne reakcije (npr. Toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnson sindrom) su prijavljene kod pacijenata koji su koristili Daktanol oralni gel (vidjeti dio 4.8.). Preporučuje se da pacijenti budu informisani o znacima teških kožnih reakcija, i da pri prvoj pojavi kožnog osipa prekinu sa primjenom mikonazol gela.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kada se istovremeno koriste bilo koji lijekovi, treba se informisati o njihovom putu metabolizma. Mikonazol može inhibirati metabolizam lijekova koji se metaboišu putem enzimskog sistema CYP3A4 i CYP2C9. To može dovesti do povećanja efekta i/ili prolongiranja njihovog dejstva, kao i povećane mogućnosti neželjenih reakcija.
Mikonazol oralni gel je kontraindikovan kod osoba koje koriste u terapiji lijekove koji podliježu metabolizmu od strane enzima CYP3A4: (vidjeti dio 4.3. Kontraindikacije)
- inhibitore HMG-CoA reduktaze (simvastatin i lovastatin)

- lijekovi koji produžavaju QT-interval (astemizol, mizolastin, cisaprid, dofetilid, kinidin, pimozid, terfenadin, sertindol);
- alkaloidi ražne glavnice (ergotamin);
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam.

Ukoliko se mikonazol primjenjuje peroralno, istovremeno sa nekim od lijekova sa dolje navedene liste, neophodan je oprez usljed mogućnosti pojačanog ili produženog terapijskog efekta i/ili neželjenih dejstava ovih lijekova. Ako je neophodno, treba redukovati dozu i, ukoliko je moguće, pratiti njihov nivo u plazmi.

Lekovi koji podležu metabolizmu od strane enzimskog sistema CYP2C9:
- oralni antikoagulansi (varfarin, acenokumarol);
- oralni antidijabetici (derivati sulfonilureje);
- fenitoin.

Lijekovi koji podliježu metabolizmu od strane enzimskog sistema CYP3A4:
- inhibitori HIV proteaze (sakvinavir);
- antineoplastici (busulfan, docetaksel, vinka alkaloidi: vinkristin i vinblastin);
- blokatori Ca kanala (verapamil, dihidropiridini);
- imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus, sirolimus);
- ostali lijekovi: karbamazepin, cilostazol, dizopiramid, buspiron, alfentanil, sildenafil, alprazolam, brotizolam, midazolam IV, rifabutin, metilprednizolon, trimetreksat, ebastin i reboksetin.

4.6. Trudnoća i dojenje
Studije na eksperimentalnim životinjama su pokazale da mikonazol nema teratogeni efekat, ali se fetotoksičnost ispoljava pri visokim oralnim dozama. Značaj ovoga na ljude je nepoznat. Primjenu mikonazol oralnog gela, kao i ostale antimikotike iz grupe imidazola, treba izbjegavati tokom trudnoće ukoliko je moguće.Treba procijeniti odnos potencijalne štetnosti i koristi terapije.

Nije poznato da li se mikonazol izlučuje majčinim mlijekom. Tokom perioda laktacije oralni gel primenjivati uz oprez.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama
Lijek ne utiče na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva
Bezbijednost mikonazola u obliku oralnog gela je ispitivana kod 111 pacijenata sa oralnom kandidijazom ili mikozom koji su učestvovali u pet kliničkih studija. Od 111 pacijenata, odraslih sa oralnom kandidijazom ili mikozom je bilo 88. Oni su učestvovali u jednoj randomizovanoj, kontrolisanoj, duplo slijepoj kliničkoj studiji i u tri otvorene kliničke studije. Preostala 23 pacijenta su bili djeca sa oralnom kandidijazom koji su učestvovali u jednoj randomizovanoj, kontrolisanoj, otvorenoj kliničkoj studiji (djeca uzrasta ≤ 1 mjesec do 10.7 godina). Ovi pacijenti su uzeli najmanje jednu dozu mikonazola u obliku oralnog gela.

Na osnovu podataka iz ovih 5 kliničkih studija (odrasli i pedijatrijski pacijenti), najčešće prijavljeno neželjeno dejstvo (incidenca ≥ 1%) je bilo nauzeja-mučnina (6,3%), neobičan ukus lijeka (3,6%), povraćanje (3,6%), neprijatan osjećaj u ustima (2,7%), regurgitacija (1,8%) i suva usta (1,8%). Disgeuzija je prijavljena kod 0,9% pacijenata.

<u>Odrasli pacijenti</u>
Na osnovu podataka o bezbijednosti mikonazola oralnog gela iz 4 kliničke studije, česta neželjena dejstva uključuju nauzeju (4,5%), neobičan ukus lijeka (4,5%), neprijatan osjećaj u ustima (3,4%), suva usta (2,3%), disgeuziju (1,1%), i povraćanje (1,1%).

<u>Pedijatrijski pacijenti</u>
U jednoj pedijatrijskoj kliničkoj studiji, učestalost pojave nauzeje kao i povraćanja je bila veoma česta 13,0%, dok se regurgitacija javljala u 8,7% slučajeva tj. često. Na osnovu postmarketinškog iskustva, gušenje se može javiti kod beba i male djece (vidjeti dio 4.3. Kontraindikacije i dio 4.4. Specijalna

upozorenja i mjere opreza pri upotrebi). Očekuje se da učestalost, vrsta i težina ostalih neželjenih dejstava koja se javljaju kod djece budu slična kao kod odraslih.

Opis odabranih neželjenih dejstava
Zabilježeno je povećanje INR-a (*eng.international normalized ratio*) i krvarenja kao što su: epistaksa, kontuzija, hematurija, melena, hematemeza, hematomi, kao i krvarenja kod pacijenata koji su lječeni oralnim antikoagulansima, kao što je varfarin, u kombinaciji sa mikonazol oralnim gelom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Neki događaji su imali fatalne ishode.

U tabeli A su navedena sva neželjena dejstva, uključujući i ona koja su prijavljena u postmarketinškom periodu.

Učestalost pojave neželjenih dejstava je prikazana u skladu sa sljedećom konvencijom: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1,000 do <1/100); rijetko (≥1/10,000 do <1/1,000); veoma rijetko (<1/10,000); nepoznata učestalost (ne može se odrediti na osnovu raspoloživih kliničkih podataka).

Tabela A: Neželjena dejstva kod pacijenata liječenih mikonazolom u obliku oralnog gela

Sistem organa	neželjena dejstva		
	učestalost		
	često (≥1/100 do <1/10)	povremeno (≥1/1,000 do <1/100)	nepoznata
Imunološki poremećaji			anafilaktička reakcija, hipersenzitivnost
Poremećaji nervnog sistema		disgeuzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			gušenje
Gastrointestinalni poremećaji	suva usta, nauzeja, neprijatan osjećaj u ustima, povraćanje, regurgitacija		dijareja, stomatitis, diskoloracija jezika
Hepatobilijarni poremećaji			hepatitis
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva			angioedem, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson sindrom, urtikarija, osip, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza, reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	neobičan ukus lijeka		

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.
Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje
Ukoliko dođe do akcidentalne ingestije veće količine lijeka može se javiti povraćanje i dijareja. Terapija je simptomatska i suportivna.
Nema specifičnog antidota, može se uraditi gastrična lavaža, ako ljekar procijeni da je neophodno (vidjeti odjeljak 4.5 – Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE
5.1. Farmakodinamičke karakteristike
Farmakoterapijska grupa: STOMATOLOŠKI PREPARATI
Antiinfektivi i antiseptici za lokalno-oralnu primjenu
Anatomsko terapijska klasifikacija („ATC“): A01AB09 i A07AC01
Mikonazol poseduje antimikozno dejstvo protiv čestih dermatofita i kvasnica. Posjeduje i antibakterijsku aktivnost djelujući na Gram-pozitivne bacile i koke.

Mikonazol inhibira biosintezu ergosterola u gljivicama i mijenja ostale lipidne komponente membrane što dovodi do nekroze ćelije gljivice.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike
Resorpcija
Nakon peroralne primjene mikonazol se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Poslije uzimanja oralnog gela u dozi od 60 mg, maksimalna koncentracija u plazmi se očekuje poslije dva sata i iznosi 31-49 ng/ml.

Distribucija
Resorbovani lijek se u visokom procentu (88,2%) vezuje za proteine plazme (primarno albumine) i za eritrocite (10,6%).

Metabolizam i eliminacija
Resorbovani dio mikonazola se u velikoj mjeri metabolizuje; manje od 1% primijenjene doze se izlučuje nepromijenjen urinom Poluvrijeme eliminacije iznosi 20-25 sati kod većine pacijenata, takođe i kod onih sa smanjenjem renalne funkcije. Koncentracija mikonazola u plazmi se može smanjiti za oko 50% hemodijalizom. Oko 50% oralne doze mikonazola se eliminiše prvenstveno fecesom u nepromijenjenom obliku i u obliku metabolita.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene
Pretklinički podaci na osnovu rezultata konvencionalnih studija lokalne iritacije, toksičnosti pojedinačnih i ponavljanih doza, genotoksičnosti i studija reproduktvine toksičnosti ne ukazuju na postojanje povećanog rizika.

6. FARMACEUTSKI PODACI
6.1. Popis pomoćnih supstanci
Karbomer 934 P;

saharin-natrijum;
dinatrijum-edetat;
benzojeva kiselina (E210);
glicerol;
trolamin;
etanol 96% V/V;
esencija oranž;
voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnosti
Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe
3 godine.
Lijek se ne smije koristiti poslije isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Poslije prvog otvaranja čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, najduže 28 dana.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara
Aluminijumska tuba zatvorenog grla sa plastičnim zatvaračem sa navojima i trnom.
Tuba sadrži 40 g oralnog gela.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka
Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja
Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište):
Galenika a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):
Galenika a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., 11080 Beograd, Republika Srbija
Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:
Galenika d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Broj i datum prve dozvole za stavljanje lijeka u promet:
11/1.02-500.3-7-109/06 od 05.07.2008.

Broj i datum zadnje obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet:
04-07.3-2-7503/21 od 06.12.2022. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA
Mart, 2021