

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daktarin gel voor oraal gebruik 20 mg/g, gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Daktarin bevat 20 mg miconazol per g gel voor oraal gebruik.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Alcohol (ethanol) 7,85 mg per g

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte homogene gel voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van candidiasis van de orofaryngeale holte bij volwassenen en pediatrische patiënten van 4 maanden en ouder (zie 'Contra-indicaties' en 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antischimmelmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

1 maatlepel (bijgeleverd) is equivalent aan 124 mg miconazol per 5 ml gel.

Zuigelingen en kinderen onder 4 maanden:

Daktarin orale gel is niet geschikt voor zuigelingen en kinderen onder de 4 maanden (zie rubriek 4.3).

Zuigelingen en kinderen (4 maanden – 24 maanden):

1,25 ml (¼ maatlepel) gel, viermaal per dag aangebracht na een voeding. Elke dosis moet in kleine porties worden verdeeld en de gel moet met een schone vinger op de aangetaste gebieden worden aangebracht. De gel mag niet achter in de keel worden aangebracht vanwege mogelijke verslikking. De gel mag niet meteen worden doorgeslikt maar moet zo lang mogelijk in de mond worden gehouden.

De ondergrens van deze leeftijd dient te worden verhoogd tot een leeftijd van 5-6 maanden voor premature zuigelingen of zuigelingen met een langzame neuromusculaire ontwikkeling.

Volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar:

2,5 ml (½ maatlepel) gel, viermaal per dag aangebracht na het eten. De gel mag niet meteen worden doorgeslikt maar moet zo lang mogelijk in de mond worden gehouden.

De behandeling dient te worden voortgezet gedurende minstens een week na het verdwijnen van de symptomen.

Bij orale candidiasis moeten tandprothesen 's avonds worden uitgenomen en met de gel worden gepoetst.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen), andere imidazoolderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Kinderen jonger dan 4 maanden of bij die kinderen bij wie de slikreflex nog niet voldoende ontwikkeld is (zie rubriek 4.4).
- Gebruik in combinatie met de volgende geneesmiddelen die via het CYP3A4-enzymstelsel gemetaboliseerd worden (zie rubriek 4.5):
 - Stoffen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen zoals astemizol, bepridil, cisapride, dofetilide, halofantrine, mizolastine, pimozide, kinidine, sertindol en terfenadine.
 - Ergot alkaloiden.
 - HMG-CoA-reductaseremmers zoals simvastatine en lovastatine.
 - Triazolam en oraal midazolam.
- Patiënten met leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kunstgebit

Patiënten met een kunstgebit moeten het kunstgebit voor de behandeling verwijderen en ook de prothese met miconazol poetsen. Tevens wordt geadviseerd het kunstgebit gedurende de nacht niet te dragen.

Orale anticoagulantia

Miconazol wordt systemisch geabsorbeerd en staat bekend om zijn remmend effect op CYP2C9 en CYP3A4 (zie Farmacokinetische eigenschappen). Dit kan leiden tot een verlengd effect van warfarine. Bloedingen, waarvan sommige fataal, zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van miconazol orale gel en warfarine (zie Interacties). Wanneer gelijktijdig gebruik van Daktarin orale gel met coumarine anticoagulantia zoals warfarine is gepland, moet dit met de nodige voorzichtigheid worden gedaan en moet het antistollingseffect zorgvuldig gevolgd en getitreerd worden.

Fenytoïne-bevattende middelen

Het wordt aanbevolen om de miconazol- en fenytoïnespiegels te volgen bij gelijktijdig gebruik.

Orale hypoglykemica

Bij patiënten die gelijktijdig bepaalde orale hypoglykemica gebruiken zoals sulfonylureumderivaten, kan een versterkt therapeutisch effect optreden leidend tot hypoglykemie. Gepaste maatregelen moeten dan overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Kruisovergevoeligheid

Kruisovergevoeligheid en kruissensibilisatie met verwante antimycotica (econazol, ketoconazol) zijn mogelijk (zie ook rubriek 4.3).

Levertoxiciteit

Daktarin dient niet te worden voorgeschreven aan patiënten die levertoxiciteit op andere geneesmiddelen vertoonden. Als er bij patiënten symptomen als anorexie, misselijkheid, braken, moeheid of donker gekleurde urine optreden, dan dienen de leverenzymen direct bepaald te worden en moet therapie, indien afwijkende waarden worden gevonden, worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Acute porfyrie

Bij patiënten met een acute porfyrie is het veilig gebruik van miconazol niet vastgesteld.

Verslikking bij zuigelingen en jonge kinderen

Vooraf bij zuigelingen en jonge kinderen (4 maanden – 2 jaar) dient erop te worden gelet dat de gel de keel niet afsluit. Daarom dient de gel niet achter in de keel te worden aangebracht. Elke dosis moet in kleine porties worden verdeeld en met een schone vinger worden aangebracht in de mond. Let daarbij op of de patiënt zich niet verslikt. Eveneens vanwege het risico op verslikking, mag de gel niet worden aangebracht op de tepel van een borstvoedende vrouw voor toediening aan een kind.

Het is belangrijk om de variabiliteit van de ontwikkeling van de slikfunctie bij kinderen in overweging te nemen, in het bijzonder wanneer Daktarin gel aan kinderen tussen een leeftijd van 4-6 maanden wordt gegeven. De ondergrens van deze leeftijd dient te worden verhoogd tot een leeftijd van 5-6 maanden voor premature zuigelingen of zuigelingen met een langzame neuromusculaire ontwikkeling.

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en angio-oedeem, zijn gemeld tijdens behandeling met miconazol formuleringen. Mocht een reactie zich voordoen die overgevoeligheid of irritatie suggereert, dan moet de behandeling stopgezet worden.

Huidreacties

Ernstige huidreacties (bijvoorbeeld toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom) zijn gemeld bij patiënten die Daktarin kregen toegediend (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen patiënten te informeren over de tekenen van ernstige huidreacties en het gebruik van Daktarin te staken bij de eerste verschijnselen van huiduitslag.

Daktarin gel voor oraal gebruik bevat ethanol:

Dit middel bevat 7,85 mg alcohol (ethanol) per 1000 mg, overeenkomend met 0,00785 mg/mg (0,785% w/w).

Daktarin gel voor oraal gebruik bevat natrium:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen dient de productinformatie daarvan geraadpleegd te worden met betrekking tot het metabolisme.

Oraal toegediend miconazol is gecontra-indiceerd bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die via het CYP3A4-enzymstelsel gemetaboliseerd worden (zie rubriek 4.3):

- Stoffen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen zoals astemizol, bepridil, cisapride, dofetilide, halofantrine, mizolastine, pimozone, kinidine, sertindol en terfenadine.
- Ergot-alkaloïden.
- HMG-CoA-reductaseremmers zoals simvastatine en lovastatine.
- Triazolam en oraal midazolam.

Miconazol remt het metabolisme van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4- en CYP2C9-enzymstelsels. Dit kan leiden tot een verhoging en/of verlenging van de werking en bijwerkingen van deze geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld de volgende geneesmiddelen die via het CYP2C9-enzymstelsel gemetaboliseerd worden (zie rubriek 4.4):

- Orale anticoagulantia zoals warfarine.
- Orale hypoglykemia zoals sulfonylureumderivaten.
- Fenytoïne.

En zoals bijvoorbeeld de volgende geneesmiddelen die via het CYP3A4-enzymstelsel gemetaboliseerd worden:

- Hiv-protease-remmers zoals saquinavir.
- Bepaalde cytostatica zoals vinca-alkaloïden, busulfan en docetaxel.
- Bepaalde calcium-kanaal-blokkers zoals dihydropyridines en waarschijnlijk verapamil.
- Bepaalde immunosuppressiva: ciclosporine, tacrolimus, sirolimus (rapamycin).
- Overigen: carbamazepine, buspiron, alfentanil, sildenafil, alprazolam, brotizolam, midazolam intraveneus, rifabutine, methylprednisolon, trimetrexaat, ebastine, cilostazol, disopyramide en reboxetine.

Er zijn aanwijzingen in vitro en in vivo dat gelijktijdige toediening van miconazol en amfotericine-B leidt tot een verminderde antifungale werkzaamheid van beide producten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over de orale toediening van Daktarin tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Bij klinisch relevante blootstellingen geven dierstudies geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit. Als voorzorgsmaatregel is het aan te bevelen het gebruik van Daktarin orale gel te vermijden tijdens zwangerschap tenzij de verwachte therapeutische voordelen worden beschouwd groter te zijn dan de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of miconazol of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Hoewel de systemische absorptie beperkt is, dient er bij het voorschrijven van Daktarin orale gel tijdens het geven van borstvoeding een afweging te worden gemaakt van de mogelijke gevaren tegen de verwachte therapeutische voordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van Daktarin gel werden geëvalueerd in klinische studies bij 88 volwassenen en 23 kinderen (leeftijd ≤ 1 maand tot 10,7 jaar) met orale candidiasis of orale mycosen. Deze patiënten gebruikten minstens één dosis Daktarin gel. De onderaan vermelde bijwerkingen van Daktarin gel zijn van deze patiënten afkomstig.

Op basis van de samengenomen gegevens over bijwerkingen uit deze vijf studies (bij volwassenen en kinderen) waren de meest gemelde bijwerkingen (incidentie $\geq 1\%$) misselijkheid (6,3%), vreemde smaak van het middel (3,6%), braken (3,6%), vervelend gevoel in de mond (2,7%), regurgitatie (1,8%), en droge mond (1,8%). Dysgeusie werd bij 0,9% van de patiënten gemeld. Tabel A bevat alle geïdentificeerde bijwerkingen, inclusief de bijwerkingen die werden gemeld bij post-marketing ervaring.

De frequentieclassen zijn weergegeven volgens de volgende definities: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Volwassen patiënten

Op basis van de samengenomen gegevens over bijwerkingen uit de vier klinische studies bij volwassenen waren de vaak gemelde bijwerkingen misselijkheid (4,5%), vreemde smaak van het product (4,5%), vervelend gevoel in de mond (3,4%), droge mond (2,3%), dysgeusie (1,1%), en braken (1,1%).

Pediatrische patiënten

In de enige klinische studie bij kinderen kwamen misselijkheid (13,0%) en braken (13,0%) zeer vaak voor en regurgitatie (8,7%) vaak. Zoals bleek in post-marketing ervaringen, kan bij zuigelingen en jonge kinderen verslikking voorkomen (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4). Frequentie, soort en ernst van andere bijwerkingen bij kinderen zullen naar verwachting hetzelfde zijn als bij volwassenen.

Tabel A: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met Daktarin gel voor oraal gebruik of Daktarin tabletten

Systeem-/Orgaanklasse	Bijwerkingen		
	Frequentie		
	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1000 tot <1/100)	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reactie, overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Verstikking (zie rubriek 4.3)
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Droge mond, misselijkheid, oraal ongemak, braken, regurgitatie		Diarree, stomatitis, verkleuring van de tong
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen			Angio-oedeem, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, urticaria, huiduitslag, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Productsmaak abnormaal		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering kunnen braken en diarree voorkomen. Er bestaat geen specifiek antidotum. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Mondpreparaten, antimicrobiële middelen voor lokaal gebruik in de mond, ATC code A01AB09.

Werkingsmechanisme

Miconazol remt 14 α -demethylase, wat leidt tot depletie van ergosterol en een verstoorde membraansynthese.

PK/PD-relatie

De PK/PD-relatie van miconazol is, net als die van andere triazolen, niet goed bekend. Daar komt bij dat de farmacokinetiek van antimycotica niet duidelijk is.

Mechanisme(s) van resistentie

Azolresistentie blijkt zich langzaam te ontwikkelen en is vaak het resultaat van diverse genetische mutaties. De mechanismes van resistentie tegen miconazol die zijn beschreven, zijn overexpressie van *ERG11*, dat codeert voor het doelenzym 14 α -demethylase, puntmutaties in *ERG11* die leiden tot een verminderde affiniteit voor het substraat en/of overexpressie van de transporter, wat leidt tot een versterkte uitscheiding uit de cel. Binnen *Candida* spp. is kruisresistentie waargenomen tussen verschillende azolen, hoewel resistentie tegen het ene azol niet noodzakelijkerwijze tot resistentie tegen andere azolen hoeft te leiden.

Grenswaarden

Er zijn geen grenswaarden voor miconazol vastgesteld, noch via EUCAST, noch via CLSI.

Het optreden van verworven resistentie kan voor bepaalde soorten geografisch en in de tijd variëren. Informatie over resistentie ter plaatse is gewenst, in het bijzonder bij het behandelen van ernstige infecties. Indien nodig, dient advies van een deskundige te worden ingewonnen als resistentie ter plaatse zo vaak voorkomt dat de bruikbaarheid van het middel ten minste bij sommige soorten infecties twijfelachtig is.

Gewoonlijk gevoelige soorten
<i>Candida albicans</i> *
<i>Trichophyton</i> spp.*
<i>Microsporum</i> spp.*
<i>Epidermophyton floccosum</i> *
<i>Pseudallescheria boydii</i> *
<i>Malassezia furfur</i> *
Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Candida glabrata</i> *\$
<i>Candida krusei</i> ⁺
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida tropicalis</i>
Inherent resistente soorten
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

*activiteit is voldoende aangetoond in klinische studies

\$van nature intermediair gevoelig
+veel resistentie waargenomen

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Miconazol wordt na toediening als orale gel systemisch geabsorbeerd, echter de orale biologische beschikbaarheid is laag (25-30%). Toediening van een dosis van 60 mg miconazol als orale gel leidt tot piekplasmaconcentraties van ongeveer 31 ng/ml, circa 2 uur na toediening.

Distributie

Het geabsorbeerde miconazol bindt zich aan de plasmaproteïnen (ca 90%), voornamelijk serumalbumine.

Biotransformatie en eliminatie

Het geabsorbeerde gedeelte van miconazol wordt grotendeels gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Minder dan 1% van een orale dosis wordt onveranderd via de urine uitgescheiden. De terminale halfwaardetijd van miconazol in het plasma is 20-25 uur bij de meeste patiënten. De eliminatiehalfwaardetijd is vergelijkbaar bij patiënten met nieraandoeningen maar plasmaconcentraties kunnen verhoogd zijn door een verlaging van het distributievolume.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol (E 422), water, gepregelatiniseerd aardappelzetmeel, alcohol, polysorbaat 20 (E 432), natriumsaccharine (E 954), cacaosmaakstof en sinaasappelsmaakstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al-tube (met PP-dop) met 15 gram, 20 gram, 30 gram, 40 gram of 80 gram gel voor oraal gebruik (met PP-maatlepel = 5 ml).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nieuwe tube openmaken

Draai de dop los, keer hem om en prik met de punt een gaatje in het aluminium dat de tube afsluit.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag B.V.

Graaf Engelbertlaan 75

4837 DS Breda

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
RVG 07490.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 1978

Datum van laatste verlenging: 28 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2 en 4.4: 13 januari 2021