

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daktacort crème miconazolnitraat/hydrocortison 20 mg/g / 10 mg/g, crème
Daktacort zalf miconazolnitraat/hydrocortison 20 mg/g / 10 mg/g, zalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Daktacort bevat 20 mg miconazolnitraat en 10 mg hydrocortison per g crème of zalf.
Voor hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème en zalf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende inleiding van de behandeling met miconazol van huidinfecties door dermatofyten of *Candida*-soorten, voor zover de inflammatoire verschijnselen onmiddellijk symptomatische behandeling met een corticosteroïd vereisen. Daktacort is uitsluitend geïndiceerd gedurende de eerste 5 à 10 dagen van de therapie, waarna de behandeling met een miconazolpreparaat zonder hydrocortison (bijvoorbeeld Daktarin-crème (miconazolnitraat 20 mg/g)) moet worden voortgezet.

4.2 Dosering en wijze van toediening

1 tot 2 maal per dag een weinig Daktacort op het geïnfecteerde huidgedeelte aanbrengen en uitwrijven tot de crème of zalf volledig in de huid gedrongen is. De aansluitende behandeling met Daktarin-crème (miconazolnitraat 20 mg/g) dient ononderbroken voortgezet te worden tot de aandoening geheel verdwenen is (meestal na 2 à 5 weken).

Bij de behandeling van infecties van de voeten (tinea pedis) is het aan te bevelen tegelijkertijd en als nabehandeling dagelijks een miconazolnitraat-bevattend poeder (bijvoorbeeld Daktarin) vooral tussen de tenen en eventueel ook in de kousen en schoenen te strooien.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor miconazol, hydrocortison of een van de andere bestanddelen van het middel.

Huidaandoeningen veroorzaakt door: bacteriële infecties (bijvoorbeeld pyodermieën, luetische en tuberculeuze infecties), virusinfecties (bijvoorbeeld varicella, herpes simplex, herpes zoster, verrucae vulgares, verrucae planae, condylomata, mollusca contagiosa) en parasitaire infecties (bijvoorbeeld scabies).

Ulcereuze huidaandoeningen en wonden.

Bijwerkingen ten gevolge van corticosteroiden (bijvoorbeeld dermatitis perioralis, striae atrophicae).

Ichthyosis, juveniele dermatosis plantaris, acne vulgaris, rosacea, fragiliteit van de huidvaten, huidatrofie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Kruisovergevoeligheid en kruissensibilisatie met verwante antimycotica (econazol, isoconazol, ketoconazol) zijn mogelijk.
- Ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie en angio-oedeem, kunnen optreden. Als er irritatie of een overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de therapie gestaakt te worden.
- Niet op de oogleden aanbrengen wegens de mogelijkheid van contaminatie van de conjunctiva, met het risico van het ontstaan van glaucoma simplex of subcapsulair cataract.

- Gebruik onder occlusie, op een groot oppervlak en op/nabij de slijmvliezen moet worden vermeden, aangezien dit het risico op een toegenomen systemische absorptie verhoogt waarmee de kans op ongewenste reacties, waaronder geneesmiddel-interacties, toeneemt. Bij kinderen kan remming van de bijnierschorsfunctie vrij snel optreden. Bovendien kan bij hen de afscheiding van groeihormonen worden onderdrukt.
- Door de aanwezigheid van een corticosteroïd kan de werking van het antimycoticum eventueel worden verminderd. Het is daarom van belang zo spoedig mogelijk wanneer de symptomen van ontsteking verdwenen zijn, doch in ieder geval binnen 10 dagen, over te schakelen op een preparaat dat alleen miconazolnitraat bevat (zie rubriek 4.1).
- Daktacort kan bepaalde synthetische materialen (bijv. het elastisch materiaal van beha's) aantasten. Daarom wordt aanbevolen om katoenen ondergoed te dragen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van systemisch toegediend miconazol is bekend dat het CYP3A4/2C9 remt. Als gevolg van de beperkte systemische beschikbaarheid na topische toepassing (zie rubriek 5.2), treden er zeer zelden klinische relevante interacties op. Bij patiënten die worden behandeld met orale anticoagulantia zoals warfarine, dient men voorzichtigheid in acht te nemen en dient het antistollingseffect te worden gemonitord. De effecten en bijwerkingen van sommige andere geneesmiddelen (bijv. bepaalde orale antidiabetica en fenytoïne) kunnen worden versterkt als ze samen met miconazol worden toegepast en hierbij dient men dan ook voorzichtigheid in acht te nemen.

Miconazol is een remmer van CYP3A4 die de afbraak van hydrocortison kan vertragen. Serumconcentraties van hydrocortison kunnen bij gebruik van Daktacort hoger zijn dan bij gebruik van topische preparaten met alleen hydrocortison.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Van corticosteroïden is bekend dat zij de placenta passeren en daardoor de foetus kunnen beïnvloeden (intra-uterine groeivertraging, remming van de bijnierschorsfunctie). Dat zal echter hoofdzakelijk van betekenis zijn bij een intensieve behandeling van grote oppervlakken met een sterk of zeer sterk werkend product. Bij dierproeven zijn corticosteroïden teratogeen gebleken (zie rubriek 5.3).

Epidemiologische gegevens over het lokale gebruik van miconazol tonen geen ongewenste effecten aan op de zwangerschap, of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Dierstudies toonden geen teratogene of embryotoxische effecten (zie rubriek 5.3). Miconazol wordt bij topische toediening slechts in zeer geringe mate systemisch geabsorbeerd.

Daktacort kan tijdens de zwangerschap kortdurend en op kleine huidoppervlakken worden gebruikt. Gebruik onder occlusie, op een groot oppervlak en op/nabij de slijmvliezen moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of miconazolnitraat of hydrocortison met de moedermelk wordt uitgescheiden. Echter beide stoffen worden maar in beperkte mate systemisch geabsorbeerd na topische toepassing. Daarom kan Daktacort indien nodig tijdens de lactatieperiode, kortdurend en op kleine huidoppervlakken worden gebruikt. Gebruik onder occlusie, op een groot oppervlak en op/nabij de slijmvliezen moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of miconazolnitraat in combinatie met hydrocortison een effect op de vruchtbaarheid heeft.

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**

Daktacort is in 13 klinische studies onderzocht bij 480 patiënten in de leeftijd tussen de 1 maand en 95 jaar. De onderstaande veiligheidsinformatie is zowel gebaseerd op informatie uit deze klinische studies als op postmarketing-ervaring.

De bijwerkingen worden als volgt uitgedrukt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet uit bestaande gegevens worden geschat).

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Daktacort crème is onderzocht bij 63 pediatrie patiënten (1 maand tot 14 jaar oud) in 3 van de 13 bovengenoemde studies. Geïrriteerdheid werd vaak (3,2%) gemeld bij patiënten die werden behandeld met Daktacort.

Bijwerkingen gemeld bij gebruik van Daktacort crème tijdens zowel klinische studies als postmarketingervaring		
Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	
	Frequentie categorie	
	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		Anafylactische reactie, overgevoeligheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidirritatie, branderig gevoel, urticaria, pruritus	Angio-oedeem, rash, contactdermatitis, erytheem, huidontsteking, huidhypopigmentatie, reactie op de toedieningsplaats, Stevens-Johnsonsyndroom, syndroom van Lyell.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Irritatie	

4.9 **Overdosering**

Bij accidentele ingestie van de crème of de zalf kunnen braken en diarree voorkomen. Indien nodig kan, als dit binnen 1 uur plaatsvindt, maagspoeling overwogen worden.

5. **FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

5.1 **Farmacodynamische eigenschappen**

ATC-classificatie

Corticosteroïden, dermatologische preparaten. Hydrocortison met overige middelen. ATC code: D07XA01.

Miconazolnitraat

Werkingsmechanisme

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

PK/PD-relatie

The 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

Hydrocortison

Werkingsmechanisme

Hydrocortison is een corticosteroïd met anti-inflammatoir effect dat tevens vele fysiologische en metabole veranderingen teweegbrengt. Als anti-inflammatoire middelen produceren corticosteroïden lipocortinen, die de activiteit van fosfolipase A2 antagoneert. Aangezien door de werking van fosfolipase A2 arachidonzuur vrijkomt uit de celmembranen, wordt de vorming en het vrijkomen van endogene ontstekingsmediatoren door het antagonistische effect van de lipocortinen verminderd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Miconazol blijft na topische toepassing tot vier dagen in de huid. Systemische absorptie van miconazol vindt in beperkte mate plaats, met een biologische beschikbaarheid van minder dan 1% na topische toepassing van miconazol. Plasmaconcentraties van miconazol en/of de metabolieten daarvan waren 24 uur en 48 uur na toediening meetbaar. Systemische absorptie is ook aangetoond na herhaalde miconazol toediening aan kinderen met luierdermatitis, echter waren de miconazol plasmaconcentraties zeer laag of beneden de detectielimiet van 1 ng/ml. Ongeveer 3% van de dosis hydrocortison wordt na aanbrengen op de huid geabsorbeerd.

Verdeling

Geabsorbeerd miconazol wordt aan plasma-eiwitten (88,2%) en aan rode bloedcellen (10,6%) gebonden. Meer dan 90% van de hydrocortison is aan plasma-eiwitten gebonden.

Afbraak en eliminatie

Het kleine deel van miconazol dat wordt geabsorbeerd, wordt voornamelijk geëlimineerd via de feces in een periode van vier dagen na toediening, zowel als onveranderd geneesmiddel als in de vorm van metabolieten. Er verschijnen ook kleinere hoeveelheden van het onveranderde geneesmiddel in de urine.

De halfwaardetijd van hydrocortison bedraagt ongeveer 100 minuten. De afbraak vindt plaats in de lever en de weefsels en de metabolieten worden uitgescheiden met de urine, vooral als glucuroniden, samen met een zeer kleine fractie van onveranderd hydrocortison.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinisch onderzoek met het product (miconazolnitraat en hydrocortison) bracht geen speciaal risico voor mensen aan het licht op basis van conventionele onderzoeken naar oogirritatie, huidsensibilisatie, toxiciteit na eenmalige orale toediening, primaire huidirritatie, en huidtoxiciteit na herhaalde toediening gedurende 21 dagen. Aanvullende preklinische data over de individuele werkzame bestanddelen in Daktacort lieten geen speciale risico's voor de mens zien op basis van conventioneel onderzoek naar lokale irritatie, toxiciteit na eenmalige en herhaalde toediening, gentoxiciteit en (voor miconazol) reproductietoxiciteit. In reproductietoxiciteit studies met hoge systemische doseringen hydrocortison in muizen, ratten en konijnen is teratogeniteit waargenomen (gespleten gehemelte en afwijkingen van schedel en aangezicht). Ook is embryotoxiciteit en groeivertraging gezien na hoge systemische blootstellingen bij konijnen en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Crème: macrogolstearaat en ethyleenglycolstearaat, oleoyl macrogolglycerides, vloeibare paraffine, benzoëzuur (E 210; 2 mg/g), gebutyleerd hydroxyanisol (E 320; 0,052 mg/g), dinatriumedetaat en water.

Zalf: polyethyleen-vloeibare paraffine gel.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Crème: 36 maanden.

Zalf: 36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Crème: bewaren bij 2 °C-8 °C (niet invriezen).

Zalf: niet bewaren boven 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tube met 15 g crème of zalf.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Nieuwe tube openmaken: draai de schroefdop 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.

Dr. Paul Janssenweg 150

Postbus 90240

5000 LT Tilburg

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

In het register ingeschreven onder RVG 07342 (crème) en RVG 11506 (zalf).

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

Crème: 18 januari 1979

Zalf: 12 mei 1987

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubrieken 4.4, 4.6, 4.8, 5.2, 5.3 en 6.3: 09/12/2011