

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LORAMYC, 50 mg, tabletki adhezyjne podpoliczkowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 50 mg mikonazolu.

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna, koncentrat białek mleka.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka adhezyjna podpoliczkowa.

Tabletki białe do lekko żółtawych; o jednej powierzchni płaskiej z wytłoczoną literą „L” i drugiej wypukłej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażenia drożdżakowego części ustnej gardła (ang. oropharyngeal candidiasis, OPC) u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (patrz punkt 5.1)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie na dżiąsła.

Stosować wyłącznie u dorosłych.

Stosować jedną tabletkę adhezyjną podpoliczkową raz na dobę przez 7-14 dni w zależności od odpowiedzi klinicznej. Zaleca się stosowanie tabletki rano, po szczotkowaniu zębów, ponieważ w nocy wydzielanie śliny jest znacznie mniejsze. Produkt LORAMYC może być przyjmowany z pokarmami i płynami.

W przypadku uzyskania wyleczenia klinicznego (definiowanego jako całkowite ustąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby) po 7 dniach można zakończyć leczenie produktem LORAMYC.

W przypadku zlewających się i (lub) rozległych (ciężkich) zmian OPC leczenie należy kontynuować do czasu uzyskania wyleczenia klinicznego lub przez okres maksymalnie 14 dni.

Sposób podawania

Tabletki LORAMYC umieszcza się na górnym dżiąśle, tuż nad siekaczem.

- Tabletkę należy założyć natychmiast po wyjęciu z opakowania. Należy zwrócić uwagę na płaską i wypukłą stronę tabletki.
- Tabletkę umieszcza się stroną wypukłą na dżiąśle górnym ponad siekaczem. Po założeniu należy przytrzymać tabletkę, lekko uciskając palcem zewnętrzną stronę górnej wargi przez 30 sekund.
- W razie nieprawidłowego przylegania należy poprawić położenie tabletki.

- Jeśli tabletka odklei się od błony śluzowej w ciągu pierwszych 6 godzin, jednak nie zostanie połknięta, powinna zostać zastąpiona przez następną tabletkę.
- Jeśli produktu LORAMYC zostanie przypadkowo połknięty, zaleca się wypicie szklanki wody. Jeśli lek zostanie połknięty w ciągu pierwszych 6 godzin po aplikacji, należy zastąpić tabletkę wyłącznie raz.
- Tabletki LORAMYC należy umieszczać na górnym dąśle, naprzemiennie, po lewej i prawej stronie.

Pacjenci w podeszłym wieku: Produkt LORAMYC można stosować u osób w podeszłym wieku.

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną i na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Uczulenie na mleko lub pochodne mleka.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Skojarzone stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, pochodnych sulfonilomocznika o działaniu hipoglikemizującym, cyzaprydu, pimozydu, alkaloidów sporyszu: ergotaminy, dihydroergotaminy (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania leku w skojarzeniu z halofantryną (patrz punkt 4.5).

Nie należy podawać produktu LORAMYC pacjentom z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

Po zastosowaniu produktu LORAMYC rzadko obserwuje się miejscowe podrażnienie tkanek. Jak wszystkie leki, LORAMYC może wywoływać reakcje nadwrażliwości.

Tabletki LORAMYC umieszcza się na górnym dąśle, tuż nad zębami siecznymi:

- Należy unikać sytuacji zmniejszających przyleganie tabletki do błony śluzowej policzka: nie dotykać ani nie uciskać założonej tabletki. Nie używać gumy do żucia.
- Nie ssać, żuć i nie połykać tabletki.
- Podczas szczotkowania zębów w ciągu dnia nie należy dotykać tabletki. Zachować ostrożność przy płukaniu ust.
- W razie uczucia suchości w jamie ustnej należy zwilżyć dąśło przed wprowadzeniem tabletki adhezyjnej podpoliczkowej.
- Może dojść do przypadkowego połknięcia produktu LORAMYC. W takim przypadku zaleca się wypicie szklanki wody.

U pacjentów ze zlewającymi się lub rozległymi ciężkimi zmianami OPC w przypadku leczenia produktem LORAMYC stwierdzono mniejszy odsetek wyleczenia klinicznego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mikonazol jest inhibitorem układów enzymatycznych CYP2C9 i CYP3A4. Nie przeprowadzono badań interakcji produktu LORAMYC. Chociaż nie przeprowadzono wyczerpujących badań ogólnoustrojowego wchłaniania produktu LORAMYC ze względu na zwiększoną ekspozycję przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanych przez układy enzymatyczne CYP2C9 i CYP3A4 (patrz punkt 4.3).

Przeciwwskazane jest skojarzone stosowanie następujących leków

- Doustne leki przeciwzakrzepowe
Nieoczekiwane krwawienia, w tym ciężkie krwotoki
- Cyzapryd
Zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu, np. wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.
- Pimozyd
Zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu, np. wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.
- Alkaloidy sporyszu: ergotamina, dihydroergotamina
Ryzyko zatrucia sporyszem i martwicy kończyn.
- Pochodne sulfonilomocznika
Ryzyko wystąpienia objawów hipoglikemii, również śpiączki.

Nie zaleca się skojarzonego stosowania następującego leku

- Halofantryna
Zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu, np. wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

Zaleca się ostrożność podczas **skojarzonego stosowania** następującego leku

- Fenytoina (przez ekstrapolację również fosfenytoina)
Zwiększone stężenie fenytoiny w osoczu (również stężenie toksyczne) wskutek zahamowania wątrobowego metabolizmu fenytoiny.
Zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma dostatecznych danych dotyczących stosowania mikonazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale stwierdzono inne rodzaje oddziaływania na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Mikonazol należy stosować w ciąży jedynie, jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja

Nie ma danych na temat przenikania mikonazolu do ludzkiego mleka, a zatem należy ostrożnie zlecać leczenie kobietom karmiącym piersią.

Ze względu na ryzyko interakcji lekowej u dziecka (wielokształtny częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*) ze względów bezpieczeństwa przeciwwskazane jest stosowanie mikonazolu u karmiących piersią matek, jeśli noworodek lub niemowlę przyjmuje cyzapryd.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu LORAMYC na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak wiadomo, że mikonazol nie wpływa na koncentrację ani zdolność prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu LORAMYC oceniono u 462 pacjentów włączonych do 3 badań klinicznych (462 pacjentów, w tym 315 pacjentów z rozpoznaniem zakażenia wirusem HIV i 147

pacjentów po radioterapii z powodu nowotworu złośliwego głowy i szyi) oraz na podstawie wyników badań po wprowadzeniu leku do obrotu. Najczęściej stwierdzane ciężkie działania niepożądane związane z lekiem obejmowały zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

Poniżej wymieniono działania niepożądane z uwzględnieniem układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, biegunka, bóle brzucha, wymioty, suchość w jamie ustnej, dyskomfort w jamie ustnej, ból dziąseł

Niezbyt często: bolesność języka, świąd dziąseł

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zaburzenia smaku, brak smaku

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: uczucie podrażnienia w miejscu nałożenia tabletki, zmęczenie, ból

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: infekcja górnych dróg oddechowych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: brak łaknienia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: uderzenia gorąca

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po przedawkowaniu leku mogą wystąpić nudności i wymioty.

Leczenie

Nie istnieje odtrutka dla mikonazolu. W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe.

Po przypadkowym zażyciu dużej ilości produktu LORAMYC w razie konieczności można zastosować płukanie lub inną metodę opróżnienia żołądka.

Nie opisano przypadku przedawkowania produktu LORAMYC.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakazne i odkazajace do stosowania miejscowego w jamie ustnej
Kod ATC: A01AB09

Mechanizm działania

Działanie przeciwgrzybicze mikonazolu polega na zahamowaniu biosyntezy ergosterolu w błonie komórkowej drobnoustrojów. Mikonazol w małych stężeniach oddziałuje na układ cytochromu P450 w komórkach grzybów, powodując zahamowanie 14- α -demetylacji, etapu biosyntezy ergosterolu. Zmniejszenie wytwarzania ergosterolu i jednocześnie nagromadzenie lanosterolu prowadzi do zaburzeń błon komórkowych. Mikonazol wykazuje działanie grzybobójcze związane z hamowaniem błonowej syntezy steroli i działanie grzybobójcze związane z uszkodzeniem błony komórkowej komórek grzybów.

Mikrobiologia

Mikonazol charakteryzuje się działaniem przeciwgrzybiczym o szerokim spektrum przeciwko gatunkom z rodzaju *Candida*, w tym *C. albicans*, a także gatunkom *non-albicans*, jak np. *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* i *C. pseudotropicalis*.

Ponadto mikonazol charakteryzuje się działaniem przeciwbakteryjnym przeciwko bakteriom Gram-dodatnim (w tym *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* i *Erysipelothrix insidiosa*).

Gatunki *Candida* najczęściej powodujące kandydozę jamy ustnej (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* i *C. tropicalis*) są wrażliwe na mikonazol. W najnowszych badaniach minimalne stężenie hamujące (MIC) mikonazolu mieściło się w zakresie od 0,03 do 1 $\mu\text{g/ml}$ dla *C. albicans* i od 0,03 do 4 $\mu\text{g/ml}$ dla *C. non-albicans*, w tym *C. glabrata* i *C. krusei*, które charakteryzują się wewnętrzną opornością na flukonazol.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów zarażonych wirusem HIV *Candida albicans* był najczęściej stwierdzanym gatunkiem (87,5%). U pacjentów z nowotworem złośliwym głowy i szyi wśród 321 wyodrębnionych szczepów zidentyfikowanych w okresie początkowym *Candida albicans* był obecny w 62,6% wyodrębnionych szczepach, a *Candida non-albicans* w 37,4% [w tym *C. tropicalis* (30,8%), *C. krusei* (22,5%) i *C. glabrata* (10,8%)].

MIC₉₀ mikonazolu dla wyodrębnionych klinicznie szczepów *Candida* (*C. albicans*: 87,5%, *C. tropicalis* 8% i *C. parapsilosis* 2,1%) obserwowane w badaniu klinicznym z udziałem 577 pacjentów zarażonych wirusem HIV wynosiło 0,25 $\mu\text{g/ml}$ przed leczeniem. Po 14 dniach leczenia nie zaobserwowano oporności na mikonazol.

Lekooporność

U gatunków z rodzaju *Candida* może wystąpić klinicznie istotna oporność na układowo podawane leki triazolowe. Oporność jest zdeterminowana przez wiele mechanizmów, do których przede wszystkim należą zmiany w aminokwasach i (lub) w regulacji enzymów docelowych oraz różnych białek pomp wypływowych. Często w tym samym izolacie stwierdza się współistnienie różnych mechanizmów. Oporność krzyżowa między azolami nie jest całkowita, nawet w obrębie podklasy triazoli. Stwierdzenie oporności krzyżowej zależy od wielu czynników, w tym od ocenianego gatunku, jego historii klinicznej, porównywanych związków azolowych oraz od typu przeprowadzanego badania wrażliwości.

Dla mikonazolu nie określono stężeń granicznych związanych z opornością, wiążących moc *in vitro* ze skutecznością kliniczną.

W literaturze medycznej nie opisywano pierwotnej oporności gatunków z rodzaju *Candida* na mikonazol, lek azolowy należący do klasy imidazoli, a nabytą oporność na mikonazol opisywano rzadko, nawet u pacjentów leczonych wielokrotnie. W doświadczeniach *in vitro* na 150 ostatnio wyodrębnionych klinicznie szczepach nie stwierdzono rozwoju oporności wśród gatunków z rodzaju

Candida wrażliwych lub opornych na leki triazolowe w wyniku wielokrotnej ekspozycji na mikonazol. Niemniej jednak istotny wzrost MIC mikonazolu zaobserwowano w 2/6 szczepach *Candida* spp., nawet gdy MIC wynosiło mniej niż 0,5 µg/ml.

Z tego względu nie należy wykluczać pojawienia się szczepów opornych na mikonazol w przypadku powtarzanego leczenia lekami przeciwgrzybiczymi.

Doświadczenie kliniczne

W porównawczym badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą ślepej próby z punktu widzenia badacza z udziałem 282 pacjentów z nowotworem złośliwym głowy i szyi po radioterapii (u wszystkich pacjentów stwierdzono zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej lub rumień, a u 96% pacjentów zmniejszone wytwarzanie śliny) odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił w 14. dniu 56%, a odsetek nawrotów w 60. dniu wynosił 14,3% (95%CI: 5,4; 28,5) u pacjentów z wyleczeniem klinicznym (brak przedmiotowych i podmiotowych objawów OPC).

W porównawczym badaniu z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i podwójnie pozorowanej próby z udziałem 577 pacjentów zakażonych wirusem HIV (populacja ITT) odsetek wyleczenia klinicznego (brak przedmiotowych i podmiotowych objawów OPC) wynosił 60,7% po trwającym 14 dni leczeniu (między 17. a 22. dniem), a odsetek nawrotów wyniósł 27,9% (95%CI: 21,3.; 35,2) w 35. dniu.

W otwartym badaniu nieporównawczym z udziałem 25 pacjentów zakażonych wirusem HIV leczonych produktem LORAMYC odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił w 14. dniu 84% (95%CI: 63,9; 95,5), natomiast odsetek nawrotów w 45. dniu wynosił 38,5% (95%CI: 13,8; 68,4) u pacjentów z wyleczeniem klinicznym (brak przedmiotowych i podmiotowych objawów OPC).

U pacjentów zakażonych wirusem HIV biorących udział w badaniach klinicznych stwierdzono istotnie obniżoną odporność. U ponad 50% stwierdzono liczbę $CD_4^+ < 250/mm^3$, a u 5% $CD_4^+ < 50/mm^3$ oraz wysokie miano wirusa (117 000 kopii/ml).

Ogółem w badaniach klinicznych 94,3% tabletek produktu LORAMYC przylegało do dziąseł przez dłużej niż 6 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mikonazol ma niewielką (25-30%) dostępność biologiczną ze względu na słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego. Większość wchłanianego mikonazolu jest metabolizowana w wątrobie. Mniej niż 1% podawanej dawki wydala się w niezmienionej postaci z moczem.

Niewydolność nerek nie wpływa znacząco na farmakokinetykę mikonazolu. Nie występują aktywne metabolity. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 20 h.

Największe średnie stężenie w ślinie po 7 godzinach od podania pojedynczej dawki produktu LORAMYC (mikonazol 50 mg) u zdrowych ochotników wynosi 15 µg/ml, a pole pod krzywą (AUC_{0-24h}) 55,23 µg·h/ml.

Po podaniu pojedynczej tabletki produktu LORAMYC 50 mg stężenie mikonazolu w ślinie wynoszące powyżej 1 µg/ml (górna granica wartości MIC dla szczepów *C. albicans*) było uzyskiwane w ciągu godziny i utrzymywało się średnio przez 13 godzin.

U większości zdrowych ochotników stężenie mikonazolu w osoczu było niewykrywalne (granica oznaczalności: 0,4 µg/ml), co potwierdza słabe wchłanianie mikonazolu przez błonę śluzową policzków i w przewodzie pokarmowym po połknięciu śliny.

U pacjentów po 7 dniach leczenia stężenie mikonazolu w osoczu było niewykrywalne (granica oznaczalności: 0,2 ng/ml) u 21,5% pacjentów i było nieistotne (poniżej 10 ng/ml) u ponad 90% pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym oraz w pre- i postnatalnych badaniach rozwojowych wykazano działanie toksyczne u zwierząt (myszy, szczury, króliki, psy) po podaniu dawek od 30-krotnie do 900-krotnie przekraczających maksymalną zalecaną dawkę u ludzi (0,7 mg/kg mc.).

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję zaobserwowano embriotoksyczne działanie mikonazolu. Nie stwierdzono działania teratogennego.

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności (test Ames, aberracji chromosomowych, mikrojąderekowy) nie stwierdzono działania genotoksycznego mikonazolu.

Nie wykazano toksyczności w badaniach tolerancji miejscowej (wpływ na błonę śluzową jamy ustnej chomika i test miejscowego węzła chłonnego [LLNA] u myszy).

Nie prowadzono badań działania rakotwórczego mikonazolu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza 2208
Koncentrat białek mleka
Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

14 tabletek w butelce z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci; zawierającą środek pochłaniający wilgoć.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

BioAlliance Pharma
49 Boulevard du Général Martial Valin
75015 Paris
Francja
Tel.: + 33 (0)1 45 58 71 05

8. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17248

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

06.09.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.10.2011