

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LORAMYC® 50 mg mucoadhäsive Buccaltabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Miconazol.

Sonstige Bestandteile:
Lactose-Monohydrat, Milcheiweiß-Konzentrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Mucoadhäsive Buccaltabletten.
Weiß bis gelblich gefärbte Tabletten mit einer abgerundeten und einer flachen Seite, die mit einem „L“ gekennzeichnet ist.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von oropharyngealer Candidiasis (OPC) bei immungeschwächten Patienten (Siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Anwendung am Zahnfleisch.

Nur für Erwachsene.

Anwendung einer mucoadhäsiven Buccaltablette einmal täglich während einer Dauer von 7 bis 14 Tagen, je nach Therapieerfolg. Es wird empfohlen, die Tablette am Morgen nach dem Zähneputzen anzuwenden, da während der Nacht der Speichelfluss nicht so stark ist. LORAMYC® kann mit Essen und Trinken angewendet werden.

Wenn sich nach 7 Tagen keine Besserung zeigt, sollte die Behandlung weitere 7 Tage fortgesetzt werden.

Bei vollständigem Therapieerfolg (definiert als die vollständige Beseitigung der Krankheitszeichen und Symptome) nach 7 Behandlungstagen kann die Anwendung von LORAMYC® beendet werden.

Art der Anwendung:

LORAMYC® muss unmittelbar oberhalb des Schneidezahns auf das Zahnfleisch des Oberkiefers aufgebracht werden:

- Die Tablette sollte sofort nach ihrer Entnahme aus der Flasche angewendet werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Tablette eine abgerundete und eine flache Seite hat.
- Die Tablette muss mit der abgerundeten Seite oberhalb eines Schneidezahns auf das Zahnfleisch des Oberkiefers aufgebracht werden. Fixieren Sie die Tablette, indem Sie 30 Sekunden lang mit einem leichten Druck auf den Finger oberhalb Ihrer Oberlippe drücken.
- Wenn die Tablette nicht ausreichend haftet, muss sie neu positioniert werden.
- Sollte sich die Tablette innerhalb der ersten 6 Stunden lösen, aber nicht verschluckt werden, sollte sie sofort ersetzt werden.
- Wenn LORAMYC® versehentlich verschluckt wurde, wird empfohlen, ein Glas Wasser zu trinken. Wenn sie innerhalb

der ersten 6 Stunden nach dem Anbringen verschluckt wurde, sollte die Tablette nur einmal ersetzt werden.

- Bei der Anwendung von LORAMYC® sollte jedes Mal zwischen beiden Seiten des Oberkieferzahnfleisches abgewechselt werden.

Ältere Menschen: LORAMYC® kann von älteren Menschen angewendet werden.

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Allergie gegen Milch oder Milchderivate.
- Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung.
- Gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen, hypoglykämischen Sulfonamiden, Cisaprid, Pimozid, Mutterkornalkaloiden: Ergotamine, Dihydroergotamine (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Halofantrin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

LORAMYC® sollte nicht Patienten mit seltenen vererbten Stoffwechselstörungen wie Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption angewendet werden.

Örtliche Reizungen nach der Anwendung von LORAMYC® wurden selten beobachtet. Wie bei allen Arzneimitteln, können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Da LORAMYC® unmittelbar oberhalb des Schneidezahns auf das Zahnfleisch des Oberkiefers aufgebracht werden muss, ist folgendes zu beachten:

- Alle Situationen, die das Anhaften der Tablette beeinträchtigen könnten, einschließlich des Berührens der Tablette oder des Ausübens von Druck auf diese, sind zu vermeiden. Auf Kaugummi ist zu verzichten.
- Die Tablette darf nicht gelutscht, zerkaut oder verschluckt werden.
- Falls die Zähne tagsüber geputzt werden, sollte die Tablette nicht berührt und der Mund vorsichtig ausgespült werden.
- Es wird empfohlen, viel zu trinken, wenn der Mund trocken ist.
- Versehentliche Aufnahme von LORAMYC® kann vorkommen. Wenn LORAMYC® versehentlich verschluckt wurde, wird empfohlen, ein Glas Wasser zu trinken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Miconazol ist ein Hemmstoff von CYP2C9 und CYP3A4. Es wurden keine Studien über Wechselwirkungen mit LORAMYC® durchgeführt. Obwohl die systemische Aufnahme, die bei LORAMYC® beobachtet wurde, unzureichend ausgewertet wurde, ist die Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert werden, wegen einer erhöhten Exposition kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist kontraindiziert:

- Orale Antikoagulanzen
Unvorhersehbare Blutungen, die eventuell schwere Ausmaße annehmen könnten
- Cisaprid
Erhöhtes Risiko einer Herzkammerarrhythmie, beispielsweise Torsade de pointes
- Pimozid
Erhöhtes Risiko einer Herzkammerarrhythmie, beispielsweise Torsade de pointes
- Mutterkornalkaloide: Ergotamine, Dihydroergotamine
Risiko von Ergotismus mit Nekrose der Extremitäten
- Hypoglykämische Sulfonamide
Mögliches Auftreten hypoglykämischer Symptome bis hin zu Bewusstlosigkeit

Die gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

- Halofantrin
Erhöhtes Risiko einer Herzkammerarrhythmie, beispielsweise Torsade de pointes

Arzneimittel, deren gleichzeitige Anwendung besondere Vorsicht erfordert:

- Phenytoin (und Fosphenytoin durch Extrapolation)
Erhöhte Plasma-Phenytoinkonzentrationen aufgrund einer Hemmung des Phenytoinabbaus in der Leber, die toxische Mengen erreichen könnten.
Eine engmaschige klinische Überwachung wird empfohlen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Einnahme von Miconazol bei Schwangeren. Tierversuche zeigen keine teratogene Wirkung, aber andere Wirkungen auf die Fortpflanzung wurden aufgezeichnet (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für Menschen ist unbekannt. Miconazol sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies als notwendig erachtet wird.

Stillzeit

Es stehen keine Daten darüber zur Verfügung, ob Miconazol bei Menschen in die Muttermilch gelangt. Deshalb ist beim Verschreiben des Arzneimittels für stillende Mütter Vorsicht angeraten.

Wenn das Neugeborene oder das gestillte Kleinkind Cisaprid erhält, ist die Gabe von Miconazol an die Mutter aufgrund des möglichen Risikos einer Arzneimittelwechselwirkung beim Kind (Torsades de pointes) aus Sicherheitsgründen kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen mit LORAMYC® durchgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass Miconazol die Aufmerksamkeit oder Fahrtüchtigkeit nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von LORAMYC® beruht auf 2 klinischen Studien (172 Patienten,

25 davon HIV-positiv und 147 mit Krebserkrankungen im Kopf- und Halsbereich, die eine Strahlenbehandlung erhalten).

Im Folgenden sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit geordnet aufgeführt (sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit, Unbehagen im Mund,
Gelegentlich: Erbrechen

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Geschmacksstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Juckreiz
Gelegentlich: Dermatitis, Hautausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Brennen im Anwendungsbereich der Tablette
Gelegentlich: Ödem

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei versehentlicher Überdosierung kann es zu Erbrechen oder Durchfall kommen.

Behandlung

Für Miconazol ist kein Gegenmittel bekannt: Eine Überdosierung sollte symptomatisch behandelt werden.

Im Falle von versehentlicher Aufnahme von großen Mengen von LORAMYC®, sollte sofern erforderlich, eine angemessene Methode zur Magenentleerung angewendet werden.

Es wurde bislang über keine Überdosierung von LORAMYC® berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antifungiva und Antiseptika zur oralen Lokalbehandlung
ATC-Code: A01AB09

Mikrobiologie:

Miconazole zeigen ein breites Spektrum an fungizider Wirkung gegen Candida-Arten wie *C. albicans*, aber auch gegen non-albicans-Arten wie *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, und *C. pseudotropicalis*.

Darüber hinaus wirkt Miconazol antibakteriell gegen Gram-positive Bakterien (etwa *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* und *Erysipelothrix insidiosa*).

Candida-Arten, die meist bei bukkaler Candidiasis beteiligt sind (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* und *C. tropicalis*), sind empfindlich oder mäßig empfindlich gegen Miconazol.

Wirkmechanismus

Miconazol wirkt fungizid, indem es die Ergosterol-Biosynthese in der Zellmembran des Krankheitserregers hemmt. Bei geringer Konzentration interagiert es mit dem Pilz-Zytochrom P450, wodurch es zur Hemmung der 14- α -Demethylierung, einem Schritt in der Ergosterol-Biosynthese, kommt. Der Entzug von Ergosterol und die gleichzeitige Anreicherung von Lanosterin führen zu Störungen in der Membran. Miconazol wirkt durch die Hemmung der Sterolsynthese in der Membran fungistatisch und wirkt darüber hinaus durch die Beeinflussung der Barrierefunktion in der Zellmembran des Pilzes fungizid.

Klinische Erfahrungen

In der Studie, die bei Patienten mit Kopf- und Nacken-Karzinom durchgeführt wurde, die einer Strahlenbehandlung ausgesetzt waren ($n=282$), war die Ansprechrate an Tag 14 56% und die Rückfallquote bei Tag 30 19% (CI95: [10.7; 29.7]). Durch eine begrenzte Anzahl von HIV-Patienten ($n=26$), die mit LORAMYC® während der Studie behandelt wurden (nicht-vergleichbare offene Studie), konnte die Wirksamkeit nicht hinreichend gezeigt werden. Die Ansprechrate an Tag 15 war 84% und die Rückfallquote an Tag 45 lag bei 32% (CI95: [14.9; 53.5])

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die orale Bioverfügbarkeit an Miconazol ist gering (25–30%), da Miconazol nur begrenzt in den Gastrointestinaltrakt aufgenommen wird. Der Großteil des aufgenommenen Miconazols wird von der Leber metabolisiert. Weniger als 1% der verabreichten Dosis ist in unveränderter Form im Harn enthalten.

Das Vorliegen einer Leberstörung beeinflusst die Pharmakokinetik von Miconazol nur unwesentlich. Es werden keine aktiven Metaboliten gebildet, und die terminale Halbwertszeit beträgt rund 20 Stunden.

Die Einzeldosis LORAMYC®, die 50 mg Miconazol enthält und gesunden Probanden verabreicht wurde, war 7 Stunden nach Aufbringung der Tablette in einer Höchstkonzentration von 15 $\mu\text{g/ml}$ im Speichel vorhanden, die Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) betrug 55,23 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Im Speichel wurden Miconazol-Konzentrationen über 1 $\mu\text{g/ml}$, der Untergrenze des Bereichs für die Mindesthemmkonzentration (MHK) für *C. albicans*-Stämme gemessen. Dieser Schwellenwert wird 1 Stunde nach Aufbringen der Tablette erreicht. Die Durchschnittsdauer der Miconazol-Exposition über der MHK betrug 13 Stunden und wurde durch die Anwendung einer einzigen 50 mg-Tablette erzielt.

Die Miconazol-Konzentrationen im Plasma lagen beim Großteil der Probanden unter der Nachweisgrenze (0,4 $\mu\text{g/ml}$), was die begrenzte Aufnahme von Miconazol durch die Wangenschleimhaut oder in den Gastrointestinaltrakt nach Schlucken des Speichels bestätigt.

Nach 7 Behandlungstagen lagen alle im Plasma gemessenen Miconazol-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze (0,1 $\mu\text{g/ml}$).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach Anwendung von Einzeldosen und wiederholten Dosen im Rahmen der toxikologischen Studien sowie in den Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde bei Tieren (Maus, Ratte, Hase, Hund) eine toxische Wirkung mit Dosen beobachtet, die 30 bis 900 Mal höher lag als die empfohlene Höchstdosis bei Menschen (0,7 mg/kg). Es wurden embryotoxische Wirkungen aber keine teratogene Wirkungen von Miconazol bei den Reprotoxizitätsstudien beobachtet.

Die konventionellen Studien zur Genotoxizität (Ames-Test, Chromosomenaberration, Mikronukleus-Test) haben keine potenzielle Genotoxizität ergeben.

Lokale Toleranzstudien (Wangenschleimhaut bei Hamstern und LLNA-Test auf Sensibilisierung bei Mäusen) haben keine Toxizität ergeben.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien mit Miconazol durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose 2208
Milchweiß-Konzentrat
Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalflasche fest verschlossen aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

14 Buccaltabletten in einer Flasche (HDPE) mit kindersicherem Verschluss (Polypropylen) und Trockenmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Vertreiber

Therabel Pharma Deutschland GmbH
Neustrasse 82
40721 Hilden
Deutschland
Tel.: +49-2171-5014-0

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

70864.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14/03/2008

10. STAND DER INFORMATION

20/10/2010

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin