

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 juin 2017

miconazole

DAKTARIN 2 POUR CENT, gel buccal

Tube de 40g (CIP : 34009 326 806 8 9)

Tube de 80g (CIP : 34009 348 308 0 8)

DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale

Flacon poudreux de 30g (CIP : 34009 319 410 5 7)

GYNO-DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale

B/3 (CIP : 34009 323 871 3 7)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	<p>DAKTARIN 2 POUR CENT : A01AB09 (Anti-infectieux et antiseptiques pour traitement local)</p> <p>GYNO-DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale : G01AF04 (Anti-infectieux et antiseptique à usage gynécologique)</p>
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>DAKTARIN 2 POUR CENT, gel buccal : « Traitement des mycoses de la cavité buccale de l'adulte et de l'enfant âgé de 4 mois et plus : muguet, perlèche, glossites, gingivites, stomatites. »</p> <p>DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale : « 1°) Candidose Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à <i>Candida albicans</i>. Cependant, la mise en évidence d'un candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement : <ul style="list-style-type: none"> o intertrigos, en particulier génito-cruraux, anaux et périaux, o perlèche, o vulvite, balanite. <p>Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis. <p>2°) Dermatophyties</p>

- **Traitement :**
 - o dermatophyties de la peau glabre,
 - o intertrigos génitaux et cruraux,
 - o intertrigos des orteils,
 - o **Traitement des sycosis et kérions: un traitement systémique antifongique associé est à discuter.**
 - **Traitement d'appoint:**
 - o teignes,
 - o folliculites à *Trichophyton rubrum*.
- Un traitement systémique antifongique associé est nécessaire.**
- 3°) Pityriasis versicolor**
- 4°) Erythrasma »**
- GYNO-DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale :**
« **Traitement local des mycoses vulvovaginales surinfectées ou non par des bactéries Gram + . »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Dates initiales (procédures nationales) : GYNO-DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale : 22/07/1980 DAKTARIN 2 POUR CENT, gel buccal : 04/05/1984 DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale : 28/05/1996</p> <p>Rectificatifs les 02/04/2015, 17/06/2015, 28/09/2015 et 30/12/2015 : modification des rubriques 4.3 « contre-indications », 4.4 « mises en garde et précautions d'emploi » et 4.8 « effets indésirables » du RCP (cf. annexe).</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>DAKTARIN 2 POUR CENT, gel buccal GYNO-DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale Liste I</p> <p>DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale Médicament non soumis à prescription médicale</p>
Classification ATC	<p>DAKTARIN 2 POUR CENT, gel buccal</p> <p>A Voies digestives et métabolisme A01 Préparations stomatologiques A01A Préparations stomatologiques A01AB Anti-infectieux et antiseptiques pour traitement local A01AB09 miconazole</p> <p>DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale</p> <p>D Médicaments dermatologiques D01 Antifongiques à usage dermatologique D01A Antifongiques à usage topique D01AC Dérivés imidazolés et triazolés D01AC02 miconazole</p> <p>GYNO-DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale</p> <p>G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G01 Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique G01A Anti-infectieux et antiseptiques, associations aux corticoïdes exclues G01AF Dérivés imidazolés G01AF04 miconazole</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 04/03/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 juillet 2014, la Commission a considéré que le SMR de DAKTARIN et GYNO-DAKTARIN était :

- important dans l'indication de l'AMM pour DAKTARIN 2 POUR CENT, gel buccal
- modéré dans les mycoses des plis macérés et faible dans les autres indications pour DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale
- modéré dans l'indication de l'AMM pour GYNODAKTARIN 400 mg

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

► DAKTARIN 2 POUR CENT, gel buccal :

« Traitement des mycoses de la cavité buccale de l'adulte et de l'enfant âgé de 4 mois et plus : muguet, perlèche, glossites, gingivites, stomatites. »

► DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale :

« 1°) Candidose

Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans*. Cependant, la mise en évidence d'un candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

- Traitement :

- intertrigos, en particulier génito-cruraux, anaux et périanaux,
- perlèche,
- vulvite, balanite.

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.

- - Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis.

2°) Dermatophyties

- Traitement :

- dermatophyties de la peau glabre,
- intertrigos génitaux et cruraux,
- intertrigos des orteils,
- Traitement des sycosis et kérions: un traitement systémique antifongique associé est à discuter.

- Traitement d'appoint:

- teignes,
- folliculites à *Trichophyton rubrum*.

Un traitement systémique antifongique associé est nécessaire.

3°) Pityriasis versicolor

4°) Erythrasma »

► GYNO-DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale :

« Traitement local des mycoses vulvovaginales surinfectées ou non par des bactéries Gram + »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 15 août 2010 au 9 octobre 2014). Au cours de cette période, plusieurs effets indésirables ont été rapportés, conduisant à des modifications du RCP.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques suivantes (cf. annexe) :

- 4.3 « Contre-indications » : modifications sur l'âge limite de la population cible qui a été porté chez le nourrisson de 6 mois à 4 mois pour la forme gel buccal.
- 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » : ajout d'informations sur les modalités d'application en cas de perlèche ; ajout d'un paragraphe relatif aux réactions sévères d'hypersensibilité ; ajout d'informations concernant le risque de suffocation lors de l'administration à des nourrissons de 4 à 24 mois et le rappel des précautions d'emploi du gel buccal.
- 4.8 « Effets indésirables » : ajout des effets indésirables « Pustulose exanthématique aiguë », « anaphylaxie » et « angioedème » pour les formes poudre et gel buccal ; ajout d'un paragraphe relatif au risque de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique pour la forme gel buccal.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette/ces spécialité(s).

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel – hiver 2016), DAKTARIN a fait l'objet de 160 432 prescriptions et GYNO DAKTARIN a fait l'objet de 12 063 prescriptions.

DAKTARIN est majoritairement prescrit dans les stomatites à candida (61 % des prescriptions). Le faible nombre de prescriptions de GYNO DAKTARIN ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les candidoses cutanées, les dermatophyties, le pityriasis versicolor, l'erythrasma et les mycoses vulvovaginales et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4,5,6}.

¹ Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Polycoché national. 2014.

² Pappas PG. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 ; 15;62(4):e1-50.

³ European (International Union against Sexually Transmitted Infections/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. 2011. Int J STD AIDS August 2011 22:421—429.

⁴ Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH), British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). Management of vaginal discharge in non-genitourinary medicine settings. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH); 2012 Feb. 28 p.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23 juillet 2014, la place de DAKTARIN et GYNO DAKTARIN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23/07/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 DAKTARIN 2 POUR CENT, gel buccal

- ▮ Les infections mycosiques de la cavité buccale sont habituellement des lésions superficielles bénignes mais pouvant entraîner une dégradation de l'état général (douleurs, gênes à l'alimentation,...).
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables reste moyen.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DAKTARIN 2 POUR CENT, gel buccal reste important dans l'indication de l'AMM.

5.1.2 DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale

- ▮ Les candidoses cutanées, les dermatophyties, le *Pityriasis versicolor* et l'erythrasma sont des affections fréquentes et récidivantes, et habituellement sans caractère de gravité. Cependant, les intertrigos des orteils sont susceptibles d'induire des complications, en particulier un érysipèle de jambe.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité reste moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment des formes galéniques mieux adaptées à certaines des indications.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention dans le traitement des mycoses des plis macérés. En raison de sa forme galénique, sa place est limitée dans les autres indications.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale reste :

- modéré dans les mycoses des plis macérés ;
- faible dans les autres indications.

5.1.3 GYNO-DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale

- ▮ Les candidoses vulvovaginales sont très fréquentes chez la femme et les récives sont nombreuses. Les candidoses vulvovaginales ne présentent pas de caractère de gravité, mais peuvent avoir des conséquences en termes de douleurs et d'altération de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables reste moyen.

⁵ Crawford F et al. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD001434.

⁶ Rotta et al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: a systematic review. Br J Dermatol. 2012 May;166(5):927-33.

- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GYNO-DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale reste modéré dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé :

- DAKTARIN 2 POUR CENT, gel buccal : **65%**
- DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale: **30%**
- GYNO-DAKTARIN 400 mg, capsule molle vaginale : **30%**

▶ Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE 1 : DAKTARIN 2 POUR CENT, GEL BUCCAL

Modifications AMM intervenues depuis septembre 2011

Rubriques	Rectificatif d'AMM du 23.08.2010	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 30.12.2015)
4.3 Contre-indications	<p>Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au miconazole ou à l'un des excipients. • Chez le nourrisson de moins de 6 mois ou chez des patients pour qui le réflexe de déglutition n'est pas encore suffisamment développé (voir rubrique 4.4). • Insuffisance hépatique, compte-tenu du métabolisme hépatique, • En association avec : <ul style="list-style-type: none"> ○ les anticoagulants oraux, ○ les sulfamides hypoglycémiants, ○ le cisapride, ○ le pimozide. (voir rubrique 4.5) <p>Ce médicament EST GENELEMENT DECONSEILLE en association avec l'halofantrine (voir rubrique 4.5).</p>	<p>DAKTARIN 2 %, gel buccalCe médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés imidazolésau miconazole ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1. • Chez le nourrisson âgé de moins de 64 mois ou chez des patients pour qui le réflexe de déglutition n'est pas encore suffisamment développé (voir rubrique 4.4). • Insuffisance hépatique, compte-tenu du métabolisme hépatique. • En Utilisation en association avec : <ul style="list-style-type: none"> ○ les anticoagulants oraux, ○ les sulfamides hypoglycémiants, ○ le cisapride, ○ le pimozide. (voir rubrique 4.5) <p>Ce médicament EST GENELEMENT DECONSEILLE en association avec l'halofantrine (voir rubrique 4.5).</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	<p>Le produit doit être administré à distance des repas ou au moins 10 minutes après.</p> <p>Dans la mesure du possible, il doit être conservé dans la bouche 2 ou 3 minutes avant d'être avalé.</p> <p>Ce produit doit être administré avec précaution chez le nourrisson de plus de 6 mois et le jeune enfant. Il ne doit pas être appliqué au fond de la gorge et doit être administré en petites quantités à chaque prise afin d'éviter tout risque de suffocation.</p> <p>Ce médicament contient 22 mg d'alcool par cuillère-mesure. Il est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes.</p>	<p>Des réactions sévères d'hypersensibilité, incluant une anaphylaxie et un angioedème, ont été rapportées pendant le traitement avec les formes à base de miconazole. Si une réaction suggérant une hypersensibilité ou une irritation se produit, le traitement doit être arrêté.</p> <p>DAKTARIN 2 %, gel buccalLe produit doit être administré à distance des repas ou au moins 10 minutes après.</p> <p>Dans la mesure du possible, il doit être conservé dans la bouche 2 ou 3 minutes avant d'être avalé.</p> <p>Dans l'indication perlèche, appliquer le gel sur les lésions à traiter avec le bout des doigts, par massage doux jusqu'à pénétration complète.</p>

Rubriques	Rectificatif d'AMM du 23.08.2010	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 30.12.2015)
		<p><u>enfants</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lors de l'administration du gel de miconazole, il est important de s'assurer que le réflexe de déglutition est bien acquis, en particulier chez les nourrissons âgés de 4 à 6 mois. - La limite d'âge minimum pour l'administration du produit doit être augmentée à 5-6 mois pour les nourrissons nés prématurés ou les nourrissons présentant un retard de développement neuromusculaire. - DAKTARIN 2 %, gel buccal Ce produit doit être administré avec précaution chez les nourrissons et de plus de 6 mois et les jeunes enfants (âgés de 4 à 24 mois). Il faut agir avec prudence pour s'assurer que le gel n'obstrue pas la gorge. Le gel ne doit donc pas être appliqué au fond de la gorge. - Chaque dose doit être divisée et doit être administré en petites quantités portions et appliquée dans la bouche avec un doigt propre. Observer le patient pour détecter une éventuelle suffocation. - Le gel ne doit pas être appliqué sur le mamelon d'une femme allaitant en raison du risque d'étouffement du nourrisson. à chaque prise afin d'éviter tout risque de suffocation. <p><u>Interactions médicamenteuses</u></p> <p>DAKTARIN 2 %, gel buccal EST DECONSEILLE en association avec l'halofantrine (voir rubrique 4.5).</p> <p>Il est conseillé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne en cas de co-administration avec le miconazole (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Excipient à effet notoire</u></p> <p>DAKTARIN 2 %, gel buccal Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par cuillère-mesure dispositif de mesure (22 mg d'alcool par cuillère-mesure dans 2,5 ml de gel). Il est déconseillé chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes.</p> <p>Ce médicament EST DECONSEILLE en association avec</p>

Rubriques	Rectificatif d'AMM du 23.08.2010	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 30.12.2015)
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Anticoagulants oraux Hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves. Mécanisme invoqué : augmentation de la forme circulante libre et inhibition du métabolisme.</p> <p>+ Sulfamides hypoglycémiants Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.</p> <p>+ Cisapride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>+ Pimozide Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Halofantrine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'azolé antifongique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ Phénytoïne Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne. Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le miconazole et après son arrêt.</p>	<p>l'halofantrine (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)</u></p> <p>+ Anticoagulants oraux Hémorragies imprévisibles, qui peuvent éventuellement être graves. Mécanisme invoqué : augmentation de la forme circulante libre et inhibition du métabolisme.</p> <p>+ Sulfamides hypoglycémiants Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.</p> <p>+ Cisapride Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p>+ Pimozide Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p>+ Halofantrine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'azolé antifongique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne) Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne. Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le miconazole et après son arrêt.</p>

Rubriques	Rectificatif d'AMM du 23.08.2010	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 30.12.2015)																										
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles gastro-intestinaux en particulier nausées, vomissements, diarrhée. • Des réactions allergiques ont été rapportées dans de rares cas. • Des élévations des transaminases ont été rarement observées. <p>Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante :</p> <p>Très fréquents $\geq 1/10$</p> <p>Fréquents $\geq 1/100$ et $< 1/10$</p> <p>Peu fréquents $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$</p> <p>Rares $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$</p> <p>Très rares $< 1/10\ 000$ y compris les cas isolés</p> <p>Les fréquences des effets indésirables données ci-dessous reflètent le taux d'effets indésirables rapportés au cours des notifications spontanées et ne représentent pas une estimation aussi précise que l'incidence qui peut être obtenue au cours d'études cliniques ou épidémiologiques.</p> <p>Tableau : Effets indésirables rapportés au cours de la commercialisation de DAKTARIN</p> <table border="1" data-bbox="598 904 1122 1407"> <tbody> <tr> <td data-bbox="598 904 822 1032">Affections du système immunitaire</td> <td data-bbox="822 904 1122 1032">Très rare : réactions allergiques dont œdèmes localisés au niveau du visage.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 1032 822 1160">Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td> <td data-bbox="822 1032 1122 1160">Très rare : suffocation (cf. rubrique 4.3).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 1160 822 1256">Affections gastro-intestinales</td> <td data-bbox="822 1160 1122 1256">Très rare : nausée, vomissement, diarrhée</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 1256 822 1319">Affections hépatobiliaires</td> <td data-bbox="822 1256 1122 1319">Très rare : élévation des transaminases.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="598 1319 822 1407">Affections de la peau et du tissu sous-</td> <td data-bbox="822 1319 1122 1407">Très rare : rash</td> </tr> </tbody> </table>	Affections du système immunitaire	Très rare : réactions allergiques dont œdèmes localisés au niveau du visage.	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare : suffocation (cf. rubrique 4.3).	Affections gastro-intestinales	Très rare : nausée, vomissement, diarrhée	Affections hépatobiliaires	Très rare : élévation des transaminases.	Affections de la peau et du tissu sous-	Très rare : rash	<p>Le tableau suivant présente tous les effets indésirables identifiés, y compris ceux qui ont été rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation.</p> <p>Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), inconnue indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données cliniques disponibles).</p>																
	Affections du système immunitaire	Très rare : réactions allergiques dont œdèmes localisés au niveau du visage.																										
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare : suffocation (cf. rubrique 4.3).																											
Affections gastro-intestinales	Très rare : nausée, vomissement, diarrhée																											
Affections hépatobiliaires	Très rare : élévation des transaminases.																											
Affections de la peau et du tissu sous-	Très rare : rash																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1288 483 1525 707" rowspan="2">Classe de systèmes organes</th> <th colspan="3" data-bbox="1525 483 2145 547">Effets indésirables</th> </tr> <tr> <th colspan="3" data-bbox="1525 547 2145 611">Fréquence</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1288 611 1525 707"></th> <th data-bbox="1525 611 1677 707">Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)</th> <th data-bbox="1677 611 1883 707">Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)</th> <th data-bbox="1883 611 2145 707">Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1288 707 1525 834">Affections du système immunitaire</td> <td data-bbox="1525 707 1677 834"></td> <td data-bbox="1677 707 1883 834"></td> <td data-bbox="1883 707 2145 834">Hypersensibilité incluant une anaphylaxie et un angioedème</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 834 1525 922">Affections du système nerveux</td> <td data-bbox="1525 834 1677 922"></td> <td data-bbox="1677 834 1883 922"></td> <td data-bbox="1883 834 2145 922">Dysgueusie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 922 1525 1050">Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td> <td data-bbox="1525 922 1677 1050"></td> <td data-bbox="1677 922 1883 1050"></td> <td data-bbox="1883 922 2145 1050">Suffocation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 1050 1525 1407">Affections gastro-intestinales</td> <td data-bbox="1525 1050 1677 1407"></td> <td data-bbox="1677 1050 1883 1407"></td> <td data-bbox="1883 1050 2145 1407">Sécheresse buccale, Nausées, Gêne buccale, Vomissement, Diarrhée, Stomatite, Décoloration de la langue, Régurgitation</td> </tr> </tbody> </table>		Classe de systèmes organes	Effets indésirables			Fréquence				Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Fréquence indéterminée	Affections du système immunitaire			Hypersensibilité incluant une anaphylaxie et un angioedème	Affections du système nerveux			Dysgueusie	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Suffocation	Affections gastro-intestinales			Sécheresse buccale, Nausées, Gêne buccale, Vomissement, Diarrhée, Stomatite, Décoloration de la langue, Régurgitation
Classe de systèmes organes	Effets indésirables																											
	Fréquence																											
	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Fréquence indéterminée																									
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité incluant une anaphylaxie et un angioedème																									
Affections du système nerveux			Dysgueusie																									
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Suffocation																									
Affections gastro-intestinales			Sécheresse buccale, Nausées, Gêne buccale, Vomissement, Diarrhée, Stomatite, Décoloration de la langue, Régurgitation																									

Rubriques	Rectificatif d'AMM du 23.08.2010		RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 30.12.2015)			
	cutané					(effet observé dans la population pédiatrique)
			Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash, Pustulose exanthématique aiguë généralisée*
			Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Goût du produit anormal
			Investigations			Transaminases augmentées
<p>*Compte-tenu d'un faible passage systémique du miconazole lors de l'administration de DAKTARIN 2 %, gel buccal, la survenue d'effets indésirables non dose-dépendants décrits avec certains dérivés azolés tels que des réactions cutanées graves autres que celle mentionnée dans le tableau ci-dessus (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ne peut être exclue.</p>						
<p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p>						
<p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>						

07 ANNEXE 2 : DAKTARIN 2 POUR CENT, POUDRE

Modifications apportées suite au rectificatif du 25.10.2011

Modifications apportées suite au rectificatif du 28.09.2015

Modifications apportées suite au rectificatif du 29.12.2015

Rubriques	RCP en vigueur en septembre 2011	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 29.12.2015)
4.3 Contre-indications	Notion d'intolérance ou de sensibilisation aux dérivés imidazolés, ou à l'un des constituants du produit.	Notion d'intolérance ou de sensibilisation aux dérivés imidazolés, ou à l'un des constituants du produit. DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale est contre indiqué en cas d'hypersensibilité aux Hypersensibilité à la substance active ou à d'autres dérivés imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du <i>Candida</i>).	Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du <i>Candida</i>). DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale contient du talc. Eviter l'inhalation de la poudre pour prévenir l'irritation des voies aériennes. En particulier lors du traitement de nourrissons et d'enfants appliquer la poudre avec prudence pour éviter que l'enfant ne l'inhale. Des réactions sévères d'hypersensibilité, incluant une anaphylaxie et un angioedème, ont été rapportées pendant le traitement avec les formes topiques du miconazole. Si une réaction suggérant une hypersensibilité ou une irritation se produit, le traitement doit être arrêté. Le traitement doit être interrompu si une réaction évoquant une hypersensibilité ou une irritation apparaît. DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale ne doit pas être en contact avec les yeux la muqueuse oculaire.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et	Sans objet.	Inchangé

Rubriques	RCP en vigueur en septembre 2011	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 29.12.2015)
autres formes d'interactions		
4.8 Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Du fait du faible taux de résorption sur une peau saine, on peut pratiquement exclure le risque d'apparition d'effets systémiques. Cependant, sur une peau lésée, une grande surface, et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité. • Localement, les rares manifestations d'intolérance sont des sensations de brûlures, ou parfois prurit et rougeur de la peau ; ces manifestations n'entraînent que rarement l'arrêt du traitement. 	<p>• Du fait du faible taux de résorption sur une peau saine, on peut pratiquement exclure le risque d'apparition d'effets systémiques. Cependant, sur une peau lésée, une grande surface, et chez le nourrisson (en raison du rapport surface/poids et de l'effet d'occlusion des couches), il faut être attentif à cette éventualité.</p> <p>• Localement, les rares manifestations d'intolérance sont des sensations de brûlures, ou parfois prurit et rougeur de la peau ; ces manifestations n'entraînent que rarement l'arrêt du traitement.</p> <p><u>Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation</u></p> <p>Les effets indésirables, qui satisfont aux critères seuils, rapportés au cours des notifications spontanées après la mise à disposition de DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale dans le monde sont décrits ci-dessous.</p> <p><u>Effets indésirables rapportés au cours de la commercialisation de DAKTARIN 2 POUR CENT, poudre pour application locale</u></p> <p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <p>Hypersensibilité, réaction anaphylactique allergique, angioedème. hypersensibilité.</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></p> <p>Dermatite de contact, éruption cutanée, érythème, prurit, sensation de brûlure cutanée.</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></p> <p>Réactions au point d'application incluant irritation au niveau du point d'application.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p>

Rubriques	RCP en vigueur en septembre 2011	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 29.12.2015)
		<p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</p>

08 ANNEXE 3 : GYNO DAKTARIN 400 MG, CAPSULE MOLLE VAGINALE

Modifications apportées suite au rectificatif du 13.02.2012

Modifications apportées suite au rectificatif du 17.06.2015

Rubriques	Rectificatif d'AMM du 29.08.2011	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 17.06.2015)
4.3 Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> En cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants (ou sensibilité croisée avec les autres membres du groupe des imidazolés) ; En association avec des préservatifs ou des diaphragmes en latex. <p>Ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement et en cas d'association à des spermicides.</p>	<ul style="list-style-type: none"> En cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (ou sensibilité croisée avec les autres membres du groupe des imidazolés) ; En association avec des préservatifs ou des diaphragmes en latex. <p>Ce médicament est déconseillé pendant l'allaitement et en cas d'association à des spermicides.</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	<p>Mises en garde :</p> <ul style="list-style-type: none"> En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un Candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication. La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques pouvant favoriser le développement du champignon. Pour éviter les rechutes, l'éradication ou la compensation des facteurs favorisants est indispensable. Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à Candida, reconnu pathogène, associé. <p>Précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu. Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du candida) (voir rubrique. 4.2.: Conseils pratiques). 	<p>Mises en garde :</p> <ul style="list-style-type: none"> Ce médicament est DECONSEILLE : <ul style="list-style-type: none"> ○ pendant l'allaitement ○ en cas d'association à des spermicides (voir section 4.5). En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un Candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication. La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques pouvant favoriser le développement du champignon. Pour éviter les rechutes, l'éradication ou la compensation des facteurs favorisants est indispensable. Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à Candida, reconnu pathogène, associé. <p>Précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas d'intolérance locale ou de réaction allergique, le traitement sera interrompu. Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du candida) (voir rubrique. 4.2 : Conseils pratiques). <p>Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).</p>

Rubriques	Rectificatif d'AMM du 29.08.2011	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 17.06.2015)																		
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Préservatifs masculins en latex</p> <p>Risque de rupture du diaphragme ou du préservatif en latex lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales (paraffine, silicone...).</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Spermicides</p> <p>Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.</p>	<p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Préservatifs masculins en latex / Diaphragmes en latex :</p> <p>Risque de rupture du diaphragme ou du préservatif en latex lors de l'utilisation avec des corps gras ou des lubrifiants contenant des huiles minérales (paraffine, silicone...).</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ Spermicides</p> <p>Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide.</p>																		
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>Les effets indésirables le plus souvent rapportés sont une irritation locale, un prurit et une sensation de brûlure, en particulier en début de traitement.</p> <p>Très rarement ont été observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des douleurs abdomino-pelviennes ; • des réactions urticariennes et des rashes cutanés ; • des céphalées ; • possibilité de saignements vaginaux légers à modérés ; • en raison de la présence de parahydroxybenzoate de propyle et d'éthyle sodique, risque d'eczéma de contact : exceptionnellement réactions immédiates avec urticaire et bronchospasme. 	<p>Les Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables le plus souvent rapportés sont une irritation locale, un prurit et une sensation avec l'utilisation de GYNO DAKTARIN par voie vaginale et classés par système organe et fréquence selon la convention suivante : brûlure, en particulier en début de traitement.</p> <p>Très rarement ont été observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des douleurs abdomino-pelviennes ; • des réactions urticariennes et des rashes cutanés ; • des céphalées ; • possibilité de saignements vaginaux légers à modérés ; • en raison de la présence de parahydroxybenzoate de propyle et d'éthyle sodique, risque d'eczéma de contact : exceptionnellement réactions immédiates avec urticaire et bronchospasme. <p>très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <table border="1" data-bbox="1218 1259 2132 1393"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Classes de systèmes d'organes</th> <th colspan="4">Effets indésirables</th> </tr> <tr> <th colspan="4">Fréquence</th> </tr> <tr> <th>Très fréquent (≥1/10)</th> <th>Fréquent (≥1/100, <1/10)</th> <th>Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)</th> <th>Indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables				Fréquence				Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Indéterminée					
Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables																			
	Fréquence																			
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Indéterminée																

Rubriques	Rectificatif d'AMM du 29.08.2011	RCP en vigueur (Rectificatif d'AMM du 17.06.2015)				
		Affections du système immunitaire				Hypersensibilité y compris réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, œdème de Quincke
		Affections du système nerveux		Céphalées		
		Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales, nausées		
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Œdème de la face, urticaire	Prurit
		Affections des organes de reproduction et du sein	Prurit des organes génitaux féminins, sensation de brûlures vaginales, gêne vulvo-vaginale	Dysménorrhée, écoulement vaginal, hémorragie vaginale, douleurs vaginales		Irritation vaginale
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Réaction au site d'administration
		<p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centre Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.anism.sante.fr.</p>				