

2008 -11- 06

Me

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Travocort, (10 mg + 1 mg)/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g kremu zawiera 10 mg izokonazolu azotanu (*Isoconazoli nitras*) i 1 mg diflukortolonu walerianianu (*Diflucortoloni valeras*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

krem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie początkowe powierzchownych zakażeń grzybiczych skóry ze współistniejącymi silnymi zapalnymi lub wypryskowymi zmianami skórnymi, np. rąk, przestrzeni międzypalcowych stóp oraz okolic pachwinowych i narządów płciowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania miejscowego na skórę.

Produkt leczniczy Travocort nanosi się cienką warstwą na chorobowo zmienioną powierzchnię skóry 2 razy na dobę.

Leczenie produktem leczniczym Travocort należy zakończyć po ustąpieniu stanu zapalnego lub wypryskowych zmian skórnych, nie później jednak niż po dwóch tygodniach stosowania produktu leczniczego. Po tym okresie leczenie można kontynuować produktem leczniczym przeciwgrzybiczym nie zawierającym kortykosteroidu, w szczególności w przypadku stosowania produktu leczniczego w pachwinach i okolicach zewnętrznych narządów płciowych.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować produktu leczniczego:

- w nadwrażliwości na izokonazolu azotan lub diflukortolonu walerianian lub którykolwiek ze składników produktu leczniczego,
- na zmiany kiłowe lub gruźlicze
- na zmiany powstałe w wyniku wirusowych chorób skóry (np. ospa wietrzna, półpasiec),
- na zmiany wywołane trądzikiem różowatym, pospolitym,
- w okołowargowym zapaleniu skóry,
- na odczyny miejscowe po szczepieniu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku współistniejących nadkażeń bakteryjnych jest konieczne zastosowanie leczenia przeciwbakteryjnego.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z oczami i błonami śluzowymi.

Jeśli produkt dostanie się do oczu, należy je dokładnie przemyć wodą.

Stosowanie miejscowo działających kortykosteroidów na duże powierzchnie skóry lub przez dłuższy czas, w szczególności pod opatrunkiem okluzyjnym znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych kortykosteroidów, w tym ogólnoustrojowych, jak np. zahamowanie czynności nadnerczy, zespół Cushinga, hiperglikemia.

Szczególnie ostrożnie i przez krótki okres czasu należy stosować produkt leczniczy na skórę twarzy i u dzieci. U dzieci istnieje większe ryzyko ogólnoustrojowego działania miejscowo stosowanych kortykosteroidów, niż u dorosłych.

Podczas leczenia produktem Travocort, podobnie, jak podczas stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, istnieje ryzyko rozwoju jaskry, np. gdy zastosuje się duże dawki produktu leczniczego lub stosuje się go na duże powierzchnie skóry czy przez długi czas, jak również po nałożeniu produktu pod opatrunkiem okluzyjnym lub na skórę blisko oczu.

W przypadku zakażeń przestrzeni międzypalcowych stóp lub rąk, zaleca się umieszczenie między palcami kawałka gazy posmarowanego produktem Travocort.

Aby uniknąć ponownego zakażenia, należy codziennie zmieniać bieliznę osobistą, pościelową oraz ręczniki (preferowane z bawełny), które powinny być uprane w bardzo gorącej wodzie lub najlepiej wygotowane.

Skuteczność leczenia produktem Travocort zależy w dużej mierze od utrzymywania higieny osobistej.

W grzybicy międzypalcowej stóp (tinea pedis), przestrzenie międzypalcowe muszą być dokładnie osuszone po umyciu, a skarpety lub pończochy powinny być zmieniane codziennie.

Ze względu na zawartość alkoholu cetostearylowego, lek może powodować miejscową reakcję skórą. (np. kontaktowe zapalenie skóry).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie są znane interakcje produktu leczniczego Travocort z innymi lekami.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania na zwierzętach potwierdziły toksyczny wpływ glikokortykosteroidów na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Niektóre z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko rozszczepienia podniebienia u noworodków, których matkom podawano ogólnie glikokortykosteroidy w pierwszym trymestrze ciąży. Rozszczepienie podniebienia występuje rzadko, stąd jeżeli ogólne podanie glikokortykosteroidów jest teratogenne, może się to wyrażać w postaci jednego lub dwóch dodatkowych przypadków na 1000 leczonych kobiet w ciąży.

Nie ma wystarczających danych dotyczących miejscowego stosowania glikokortykosteroidów w okresie ciąży.

Ze względu na zawartość glikokortykosteroidu, nie należy stosować produktu leczniczego w pierwszym trymestrze ciąży.

W przypadku kobiet w ciąży i matek karmiących piersią, należy dokładnie oszacować bilans ryzyka do korzyści z leczenia. W szczególności należy unikać stosowania produktu na duże powierzchnie skóry i(lub) długotrwale.

W okresie karmienia piersią, Travocort krem nie powinien być stosowany na skórę piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego Travocort na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W czasie leczenia produktem leczniczym Travocort w pojedynczych przypadkach, mogą wystąpić objawy miejscowe, takie jak świąd, pieczenie, zaczerwienienie, powstawanie pęcherzyków w leczonym obszarze skóry.

Podczas miejscowego stosowania kortykosteroidów o silnym działaniu, zwłaszcza na duże powierzchnie skóry (około 10% lub większych), może również dojść do ścieńczenia skóry (atrofia), rozszerzenia powierzchownych naczyń krwionośnych (teleangiektazja), rozstępów skórnych, zmian trądzikopodobnych oraz ogólnych objawów niepożądanych kortykosteroidów, spowodowanych wchłonięciem kortykosteroidu do krwiobiegu, w tym zahamowania czynności nadnerczy.

Podobnie, jak po zastosowaniu miejscowym innych kortykosteroidów, rzadko mogą wystąpić następujące objawy niepożądane: zapalenie mieszków włosowych (*folliculitis*), nadmierny wzrost owłosienia (*hypertrichosis*), okołowargowe zapalenie skóry, odbarwienie skóry, reakcje alergiczne na którykolwiek ze składników wchodzących w skład produktu leczniczego.

U noworodków, których matki w czasie ciąży lub karmienia piersią były leczone długotrwale lub stosowały krem na dużą powierzchnię skóry, mogą wystąpić działania niepożądane (np. zmniejszenie czynności kory nadnerczy, jeśli Travocort był stosowany w ostatnich tygodniach ciąży).

4.9 Przedawkowanie

Wyniki badań toksyczności ostrej nie wskazują na ryzyko ostrego zatrucia po pojedynczym przedawkowaniu produktu leczniczego na skórę (stosowanie na dużą powierzchnię skóry w warunkach zwiększonego wchłaniania) lub po niezamierzonym przyjęciu doustnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania miejscowego na skórę, zawierające pochodne imidazolu lub triazolu, w połączeniu z innymi lekami.

Kod ATC: D01AC20

Izokonazolu azotan stosuje się w powierzchownych zakażeniach grzybiczych skóry. Izokonazolu azotan działa przeciwgrzybiczo na dermatofity, drożdżaki, grzyby drożdżakopodobne (w tym wywołujące łupież pstry), pleśniaki jak również grzyby wywołujące łupież rumieniowy.

Diflukortolonu walerianian należy do kortykosteroidów o silnym działaniu, zmniejsza zapalne i alergiczne reakcje skóry, łagodzi dolegliwości skórne takie jak świąd, pieczenie i ból.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Izokonazolu azotan

Po zastosowaniu produktu leczniczego Travocort na skórę, izokonazol wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w warstwie rogowej naskórka i skórze właściwej już po godzinie. Po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego Travocort u królików, odnotowano większe stężenie izokonazolu w skórze królika, niż po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego sam

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

izokonazol i nie zawierającego kortykosteroidu. Interpretowano to jako opóźnienie przezskórnego wchłaniania izokonazolu, w wyniku zwężenia naczyń spowodowanym przez kortykosteroid.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Travocort na skórę, stosunek stężenia składnika przeciwwgrzybiczego do kortykosteroidu w skórze jest większy niż 10:1 (czyli większy niż występujący w produkcie Travocort), co wskazuje na brak negatywnego wpływu kortykosteroidu na działanie przeciwwgrzybicze izokonazolu.

Izokonazol nie jest metabolizowany w skórze. Wchłanianie izokonazolu przez skórę do organizmu jest małe. Po usunięciu warstwy rogowej leku naskórka przed zastosowaniem leku, tylko 1% zastosowanej dawki przenika do krwiobiegu w ciągu czterech godzin.

Ilość wchłoniętego przez skórę izokonazolu azotanu okazała się niewystarczająca do zbadania jego losu w organizmie ludzkim. Stąd 0,5 mg znakowanego izotopem ^3H azotanu izokonazolu podano dożylnie. Potwierdzono, że izokonazol jest całkowicie metabolizowany i szybko wydalany. Kwas 2,4-dichloromigdałowy oraz kwas 2-(2,6-dichlorobenzylloksy)-2-(2,4-dichlorofenyl)octowy to dwa główne metabolity izokonazolu azotanu. Z moczem ulega wydaleniu 33% oznaczonych substancji, pozostała ilość wydalana jest wraz z żółcią. W ciągu 24 godzin ulega wydaleniu 75% całkowitej przyjętej dawki.

- Diflukortolonu walerianian

Izokonazol nie wpływa na penetrację i przezskórną absorpcję walerianianu diflukortolonu. Walerianian diflukortolonu szybko przenika do skóry osiągając po godzinie stężenie w warstwie rogowej naskórka około 150 $\mu\text{g/ml}$ (= 300 $\mu\text{mol/l}$), utrzymujące się przez przynajmniej siedem godzin. W głębszych warstwach naskórka stężenie kortykosteroidu wynosi około 0,15 $\mu\text{g/ml}$ (= 0,3 $\mu\text{mol/l}$).

Diflukortolonu walerianian jest częściowo hydrolizowany w skórze do również wykazującego działanie lecznicze diflukortolonu. Ilość kortykosteroidu zaabsorbowana przez skórę jest mała. W ciągu 4 godzin po podaniu produktu leczniczego na skórę, mniej niż 1% zaaplikowanej dawki przenika do krążenia ogólnego.

Po przeniknięciu do krwiobiegu, diflukortolonu walerianian jest metabolizowany w ciągu kilku minut do diflukortolonu i odpowiednich kwasów tłuszczowych. Oprócz diflukortolonu wykryto w osoczu również 11-keto-diflukortolon i dwa inne metabolity. Okresy półtrwania w surowicy krwi po podaniu dożylnym diflukortolonu i jego metabolitów, wynoszą odpowiednio 4-5 godzin i 9 godzin. Diflukortolon i jego metabolity są wydalone z organizmu w stosunku 75:25 odpowiednio z moczem i kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania tolerancji ogólnej po wielokrotnym podaniu na skórę oraz po podaniu podskórnym wykazały, że diflukortolonu walerianian działa jak typowy glikokortykosteroid. Badania tolerancji ogólnej z zastosowaniem dawki wielokrotnej na skórę oraz po podaniu podskórnym połączenia substancji czynnych zawartych w produkcie Travocort, wykazały efekt typowy dla glikokortykosteroidów. Na podstawie wyników badań można stwierdzić, że w czasie stosowania produktu leczniczego Travocort krem zgodnie z zaleceniami, mogą wystąpić wyłącznie objawy niepożądane charakterystyczne dla glikokortykosteroidów (nawet po nałożeniu produktu leczniczego na dużą powierzchnię skóry lub po stosowaniu pod opatrunkiem okluzyjnym). Nic nie wskazywało na możliwość wystąpienia niezgodności z izokonazolu azotanem. Badania tolerancji ogólnej z zastosowaniem wielokrotnej dawki izokonazolu azotanu na skórę oraz po podaniu podskórnym nie wskazują na jego działanie ogólne.

Wyniki badań oceniających wpływ kremu Travocort na przebieg procesu reprodukcji wykazały, że lek działa w sposób charakterystyczny dla glikokortykosteroidów, tzn. ekspozycja na odpowiednio duże

dawki powoduje śmierć zarodków i (lub) wady rozwojowe. Biorąc pod uwagę wyniki badań prowadzonych na zwierzętach, należy szczególnie wnikliwie rozważyć wskazanie do stosowania produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Podsumowanie wyników badań epidemiologicznych, patrz punkt 4.6.

Badania oceniające wpływ izokonazolu na przebieg procesu reprodukcji nie wykazały ograniczającego wpływu na żadną z faz cyklu reprodukcyjnego. W szczególności izokonazol nie powodował wad rozwojowych.

W badaniach w warunkach *in vitro* i *in vivo*, diflukortolonu walerianian i azotan izokonazolu nie powodowały mutacji chromosomalnych, genomowych ani genowych, wskazując tym samym na brak działania mutagennego.

Nie prowadzono swoistych badań w kierunku oceny nowotworowego działania walerianianu diflukortolonu lub izokonazolu azotanu. Budowa chemiczna, mechanizm działania i wyniki badań tolerancji ogólnej po długotrwałym stosowaniu (brak zmian proliferacyjnych) nie wskazują, iż walerianian diflukortolonu lub izokonazolu azotan może zwiększać ryzyko wystąpienia guzów.

Miejscowe stosowanie kremu Travocort zgodnie z zaleceniami nie wywołuje działania ogólnego, dlatego nie należy spodziewać się wpływu produktu leczniczego na występowanie nowotworów.

W badaniach tolerancji miejscowej po stosowaniu walerianianu diflukortolonu oraz w jego połączeniu z izokonazolu azotanem na skórę i błony śluzowe, nie obserwowano występowania innych działań niepożądanych, niż po stosowaniu podobnych produktów leczniczych zawierających glikokortykosteroidy.

W przypadku niezamierzonego dostania się kremu Travocort do oczu, może nastąpić podrażnienie spojówek, co zostało potwierdzone w badaniach tolerancji na królikach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

wazelina biała
parafina ciekła
alkohol cetostearylowy
polisorbat 60
sorbitanu stearynian
disodu edetynian
woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Dotychczas nie są znane.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa z zakrętką HDPE, zawierająca 15 g kremu, umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych zaleceń.

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

Intendis GmbH
Max-Dohrn-Strasse 10
D-10589 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3586

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

06.03.1995/11.05.2000/23.05.2005/14.06.2006

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

2008 -12- 12

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-962 Warszawa
ul. Miodowa 15