

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 i 1 mg diflukortolonu walerianianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

Biało-żółty, nieprzezroczysty 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

Dawkowanie

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

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

Dzieci i młodzież

Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu Travocort w przypadku stosowania u dzieci w wieku powyżej 2 lat i u młodzieży. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Travocort u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować produktu Travocort:

- w nadwrażliwości na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

- w miejscu ze zmianami kiłowymi lub gruźliczymi, ze zmianami powstałymi w wyniku wirusowych chorób skóry (np. ospa wietrzna, półpasiec) lub na zmiany wywołane trądzikiem różowatym, pospolitym, w którym ma być aplikowany produkt,
- w okołowargowym zapaleniu skóry,
- w miejscu z odczynami miejscowymi po szczepieniu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku współistniejących nadkażeń bakteryjnych skóry konieczne jest zastosowanie dodatkowego właściwego leczenia przeciwbakteryjnego.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z oczami i błonami śluzowymi.

Stosowanie miejscowo działających glikokortykosteroidów na duże powierzchnie skóry lub przez dłuższy czas, w szczególności pod opatrunkiem okluzyjnym, może znacznie zwiększać ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

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.

Zaburzenie widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. Central Serous Chorioretinopathy, CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Podczas leczenia produktem Travocort, podobnie, jak podczas stosowania glikokortykosteroidów 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 wokół oczu.

Lekarz powinien poinformować pacjenta o odpowiednich zasadach utrzymania higieny osobistej w trakcie leczenia.

Jeśli produkt Travocort stosuje się w okolicach narządów płciowych, parafina ciekła i wazelina biała (substancje pomocnicze produktu Travocort) mogą spowodować uszkodzenie stosowanych równocześnie mechanicznych środków antykoncepcyjnych zawierających lateks, takich jak prezerwatywy i membrany, tym samym wpływając na ich skuteczność.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania izokonazolu azotanu w skojarzeniu z diflukortolonu walerianianem u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach (myszy, szczury i króliki) wykazały toksyczny wpływ diflukortolonu walerianianu na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Należy unikać miejscowego stosowania produktów zawierających glikokortykosteroidy w pierwszym trymestrze ciąży. W czasie ciąży należy szczególnie unikać stosowania produktu Travocort na duże powierzchnie skóry, przez długi czas lub stosowania pod opatrunkiem okluzyjnym.

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko rozszczepienia podniebienia u noworodków kobiet leczonych glikokortykosteroidami w pierwszym trymestrze ciąży.

Wskazanie kliniczne do leczenia produktem Travocort kobiet w ciąży musi być starannie przeanalizowane i rozważony stosunek korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Brak danych potwierdzających przenikanie połączenia izokonazolu azotanu i diflukortolonu walerianianu do mleka ludzkiego, jednak nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Matki karmiące piersią nie powinny stosować produktu Travocort na skórę piersi. W czasie karmienia piersią należy unikać stosowania produktu Travocort na duże powierzchnie skóry, przez długi czas lub pod opatrunkami okluzyjnymi.

Wskazanie kliniczne do leczenia produktem Travocort w okresie karmienia piersią musi być starannie przeanalizowane i rozważony stosunek korzyści do ryzyka.

Płodność

Badania niekliniczne nie wykazały negatywnego wpływu na płodność u samców lub samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Travocort nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych jest wyrażona według następujących kategorii:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	podrażnienie w miejscu podania pieczenie w miejscu podania	rumień suchość	świąd pęcherzyki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		rozstępy skórne	
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie (patrz także

Podobnie, jak w przypadku innych glikokortykosteroidów do stosowania miejscowego, mogą wystąpić następujące objawy niepożądane (częstość nieznana): ścieńczenie skóry (atrofia), zapalenie mieszków włosowych w miejscu podania (*folliculitis*), nadmierny wzrost owłosienia (*hypertrichosis*), rozszerzenie powierzchownych naczyń krwionośnych (teleangiektazja), okołowargowe zapalenie skóry, odbarwienie skóry, zmiany trądzikopodobne i (lub) reakcje alergiczne na którykolwiek ze składników wchodzących w skład produktu. W wyniku absorpcji ogólnoustrojowej mogą pojawić się ogólnoustrojowe działania niepożądane po podaniu miejscowym produktów zawierających glikokortykosteroidy.

Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych u noworodków, których matki w czasie ciąży lub karmienia piersią były leczone długotrwale lub stosowały produkt na dużą powierzchnię skóry (np. zmniejszenie czynności kory nadnerczy, immunosupresja).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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 skojarzeniu 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 patogeny wywołujące łupież rumieniowy. Wykazuje również działanie przeciwbakteryjne wobec bakterii Gram-dodatnich, w warunkach *in vitro*.

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

Wchłanianie

Po zastosowaniu produktu Travocort na skórę, izokonazol wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w warstwie rogowej naskórka i skórze właściwej już po godzinie. Duże stężenie utrzymywało się przez co najmniej 7 godzin [warstwa rogowa naskórka: ok. 3500 µg/ml (7 mmol/l); naskórek ok. 20 µg/ml (40 µmol/l); skóra właściwa: ok. 3 µg/ml (6 µmol/l)]. Usunięcie warstwy rogowej naskórka przed zastosowaniem produktu, powodowało zwiększenie stężenia izokonazolu w skórze właściwej w przybliżeniu dwukrotnie. Stężenie produktu w warstwie rogowej naskórka i naskórku przekraczało kilkakrotnie wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla najważniejszych drobnoustrojów chorobotwórczych (dermatofity, pleśnie i drożdże) i osiągało wartości MIC w skórze właściwej. W kolejnym badaniu, izokonazolu azotan był wciąż wykrywany (stężenie powyżej wartości MIC) w warstwie rogowej naskórka i mieszków włosowych w ciągu jednego tygodniu po zakończeniu dwutygodniowego okresu stosowania. U niektórych badanych osób, izokonazolu azotan może być wykryty nawet 14 dnia po ostatnim zastosowaniu.

Po zastosowaniu miejscowym produktu Travocort u królików, odnotowano większe stężenie izokonazolu azotanu w skórze królika, niż po zastosowaniu produktu zawierającego sam izokonazol i nie zawierającego kortykosteroidu. Interpretowano to jako opóźnienie przezskórnego wchłaniania izokonazolu azotanu, w wyniku zwężenia naczyń spowodowanym przez kortykosteroid.

Ponadto, po zastosowaniu produktu 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.

Metabolizm

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

Eliminacja

Kwas 2,4-dichloromigdałowy oraz kwas 2-(2,6-dichlorobenzylloksy)-2-(2,4-dichlorofenylo)octowy to dwa główne metabolity izokonazolu azotanu. Z moczem ulega wydalaniu 33% oznaczonych substancji, pozostała ilość wydalana jest wraz z żółcią. W ciągu 24 godzin ulega wydalaniu 75% całkowitej przyjętej dawki.

- Diflukortolonu walerianian

Wchłanianie

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 µg/ml (= 300 µmol/l), utrzymujące się przez przynajmniej siedem godzin. W głębszych warstwach naskórka stężenie kortykosteroidu wynosi około 0,15 µg/ml (= 0,3 µmol/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.

Metabolizm

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.

Eliminacja

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 wydalane 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 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 produktu Travocort krem 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 produktu Travocort krem 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 produktu Travocort krem 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 podczas przechowywania

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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3586

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

06.03.1995/30.01.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

