

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Travocort 10 mg/g + 1 mg/g krema

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g kreme sadrži 10 mg (1%) izokonazolnitrata i 1 mg (0,1%) diflukortolonvalerata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 g kreme sadrži 50 mg cetilnog i stearilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.

Bijela do žućkasta neprozirna krema.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Početno ili privremeno liječenje površinskih gljivičnih infekcija kože praćenih jakim upalnim ili ekcematoznim promjenama na koži, primjerice u predjelu dlanova, između prstiju nogu te u predjelu prepona i genitalija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Travocort kremu je potrebno primijeniti dvaput dnevno na oboljela područja kože.

Liječenje Travocort kremom mora se završiti nakon povlačenja upalnih ili ekcematoznih promjena na koži, ili pak najkasnije nakon dva tjedna, te nastaviti liječenje antimikoticima koji ne sadrže glukokortikoide. To se posebice odnosi na primjenu u predjelu prepona i genitalija.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Prilagodba doze nije potrebna kada se Travocort krema primjenjuje u djece u dobi od 2 godine i starijih, te adolescenata.

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti Travocort kreme u djece mlađe od 2 godine (vidjeti dio 5.1).

Način primjene
Za kožu.

4.3 Kontraindikacije

Tuberkulozne ili sifilitične promjene u području primjene, virusne bolesti (primjerice vodene kozice, herpes zoster), rosacea, perioralni dermatitis te postvakcinskijske kožne reakcije u području koje se liječi.

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebna je specifična, dodatna terapija u slučaju bakterijskih infekcija kože.

Ne smije se dopustiti da Travocort krema dođe u kontakt s očima kada se primjenjuje na licu.

Opsežna primjena lokalnih glukokortikoida na velikim površinama tijela ili tijekom produljenog vremenskog razdoblja, posebice pri okluziji, može povećati rizik od nastanka sistemskih nuspojava.

Kao što je poznato za sistemske glukokortikoide, moguć je razvoj glaukoma i kod njihove lokalne primjene (primjerice nakon primjene velikih doza ili opsežne primjene tijekom produljenog razdoblja, okluzivnih metoda liječenja ili nakon primjene na koži oko očiju).

Pri infekcijama područja između prstiju savjetuje se staviti traku gaze natopljenu Travocort kremom između prstiju na nogama ili rukama.

Liječnici moraju savjetovati bolesnike o provođenju higijenskih mjera za vrijeme liječenja.

Ako se Travocort primjenjuje u genitalnom području, pomoćne tvari parafin, tekući i vazelin, bijeli, kad se koriste istodobno, mogu uzrokovati oštećenje proizvoda od lateksa koji se koriste kao barijerne metode kontracepcije, kao što su kondomi i dijafragme, smanjujući time njihovu učinkovitost.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

1 g kreme sadrži 50 mg cetilnog i stearilnog alkohola. Može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni izokonazolnitrata/diflukortolonvalerata u trudnica.

Ispitivanja na životinjama (miševi, štakori i zečevi) pokazala su reprodukcijску toksičnost diflukortolonvalerata (vidjeti dio 5.3.).

Primjena Travocort kreme mora se izbjegavati za vrijeme prvog trimestra trudnoće.

Posebno, liječenje velikih područja, produljena primjena ili primjena okluzivnih zavoja moraju se izbjegavati u trudnoći.

Epidemiološka ispitivanja upućuju na mogućnost povećanog rizika od orofacijalnog rascjepa u novorođenčadi žena koje su bile liječene glukokortikoidima u prvom trimestru trudnoće.

U trudnica se mora pažljivo procijeniti klinička indikacija za liječenje Travocort kremom, te se mora ocijeniti korist naspram rizika.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se izokonazolnitrat/diflukortolonvalerat u majčino mlijeko. Rizik za dijete koje doji ne može se isključiti.

Dojilje ne smiju primjenjivati lijek na dojčkama. Liječenje velikih područja, produljena primjena ili primjena okluzivnih zavoja moraju se izbjegavati za vrijeme dojenja.

U dojilja se mora pažljivo procijeniti klinička indikacija za liječenje Travocort kremom, te se mora ocijeniti korist naspram rizika.

Plodnost

Neklinički podaci nisu ukazali na bilo kakav rizik za plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Travocort krema ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima, najčešće uočene nuspojave uključuju iritaciju na mjestu primjene i pečenje na mjestu primjene.

Tablični popis nuspojava

Učestalosti nuspojava uočenih u kliničkim ispitivanjima, navedenih u donjoj tablici, definirane su prema MedDRA prikazu učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacije organskih sustava	Često	Manje često	Učestalost nepoznata
Poremećaji oka			Zamućen vid (vidjeti također dio 4.4.)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Mjesto primjene: - iritacija - pečenje	Mjesto primjene: - eritem - suhoća	Mjesto primjene: - svrbež - mjehurići
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Strije na koži	

Opis odabranih nuspojava

Kao i kod drugih glukokortikoida za lokalnu primjenu, mogu se pojaviti sljedeće nuspojave (nepoznate učestalosti): atrofija kože, folikulitis na mjestu primjene, hipertrichoza, teleangiektazije, perioralni

dermatitis, gubitak boje kože, akne i/ili alergijske reakcije kože na bilo koji sastojak lijeka. Sistemski učinci zbog apsorpcije mogu se pojaviti kad se primjenjuju lokalni pripravci koji sadrže glukokortikoide.

Nuspojave se ne mogu isključiti u novorođenčadi čije su majke za vrijeme trudnoće ili dojenja bile liječene znatnim dozama ili tijekom produljenog razdoblja (primjerice, smanjena adrenokortikoidna funkcija, imunosupresija).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Rezultati ispitivanja akutne toksičnosti ne ukazuju da postoji rizik od akutne intoksikacije nakon jedne dermalne predozirane primjene (primjena na velikoj površini kože pri uvjetima povoljnim za apsorpciju) ili nenamjernog oralnog uzimanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici dermatici; derivati imidazola i triazola.
ATK oznaka: D01AC20

Izokonazolnitrat primjenjuje se u liječenju površinskih gljivičnih bolesti kože. Pokazuje vrlo širok raspon antimikrobnog djelovanja. Učinkovit je protiv dermatofita i kvasaca, gljiva nalik kvascima (uključujući uzročnika *pityriasis versicolor*), te plijesni, kao i protiv gram pozitivnih bakterija *in-vitro*, te protiv uzročnika eritrazme.

Diflukortolonvalerat zaustavlja upalu pri upalnim i alergijskim stanjima kože, te ublažava subjektivne tegobe kao što su svrbež, žarenje i bol.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo primjene lijeka Travokort u pedijatrijskoj populaciji: 195 pedijatrijskih ispitanika u dobi < 18 godina bilo je uključeno u 6 kliničkih ispitivanja (4 randomizirana, dvostruko slijepa multicentrična komparativna te 2 nekontrolirana otvorena ispitivanja). Distribucija po dobnim skupinama i rezultati učinkovitosti navedeni su u tablici ispod.

Dojenčad (1-23 mjeseca) n (%)	Djeca (2 ≤ - <12 godine) n (%)	Adolescenti (12 ≤ - <18 godina) n (%)	Ukupno n (%)	Dob (godine)*	
				Srednja vrijednost	medijan
20 (10.3)	41 (21.0)	134 (68.7)	195 (100) (90 ženskih osoba / 102 muških osoba / 3 nedostaje)	11.9	14
Učinkovitost**					
11 (55.0)	25 (60.9)	88 (67.2)	124 (63.6)	Vrlo dobro (povlačenje)	
4 (20.0)	13 (31.7)	35 (26.7)	52 (26.7)	Dobro	
2 (10.0)	1 (2.5)	5 (3.8)	8 (4.1)	Umjereno	
3 (15.0)	2 (4.9)	3 (2.3)	8 (4.1)	Slabo	

*Definicija dobnih skupina prema ICH E11 **Nedostajala je stopa učinkovitosti za tri bolesnika

5.2 Farmakokinetička svojstva

- Izokonazolnitrat

Izokonazol iz Travocort kreme prodire brzo u ljudsku kožu i doseže maksimum koncentracije lijeka u rožnatom sloju, te u koži, već 1 sat nakon primjene. Visoke koncentracije održavale su se najmanje 7 sati (rožnati sloj: otprilike 3500 µg/ml (što odgovara 7 mmol/l), epidermis otprilike 20 µg/ml (40 µmol/l), dermis otprilike 3 µg/ml (6 µmol/l). Uklanjanjem rožnatog sloja prije primjene povisile su se **koncentracije u koži otprilike 2 puta**. Koncentracije lijeka u rožnatom sloju i epidermisu prelaze minimalnu inhibitornu i biocidnu antimikotičku koncentraciju (MIC) većine važnih patogena (dermatofita, plijesni i kvasaca) nekoliko puta i dosižu MIC vrijednosti u dermisu.

U dodatnom ispitivanju, izokonazolnitrat može se još otkriti iznad MIC-a u stratum corneum i u folikulima dlaka jedan tjedan nakon završetka razdoblja dvotjedne primjene. U nekih osoba, izokonazolnitrat može se otkriti čak 14 dana nakon zadnje primjene.

Nakon lokalne primjene u zečeva, u koži su postignute više koncentracije antimikotika nego u usporedbi s pripravcima koji ne sadržavaju kortikosteroide. To se može objasniti usporavanjem perkutane apsorpcije izokonazolnitrata, što je posljedica vazokonstriktivnog utjecaja kortikosteroida.

Nadalje, odnos koncentracije antimikotika i kortikosteroida u koži povećan je u usporedbi s onim koji se nalazi u Travocort kremi (10 : 1), što pokazuje da antimikotička učinkovitost nije smanjena djelovanjem kortikosteroida.

Izokonazol se metabolički ne inaktivira u koži. Sistemsko je opterećenje zbog perkutane apsorpcije nisko. Čak i nakon uklanjanja rožnatoga sloja kože manje od 1 % primijenjene doze dosegulo je sistemski krvotok unutar 4 sata od vremena izlaganja.

Perkutano apsorbiran udio bio je prenizak da bi se ispitala sudbina izokonazolnitrata u ljudskom organizmu. Zbog toga je 0,5 mg izokonazolnitrata označenog sa ³H injicirano intravenski. Izokonazol se potpuno metabolizirao i brzo eliminirao.

2,4-diklorobademova kiselina i 2-(2,6-diklorobenziloksi)-2-(2,4-diklorofenil)-octena kiselina označeni su kao kvantitativno najvažniji metaboliti. Trećina označenih supstancija izlučena je putem urina, a dvije trećine putem žuči. 75 % potpune doze izlučeno je već unutar 24 sata.

- Diflukortolonvalerat

Izokonazol ne utječe na prodiranje i percutanu apsorpciju diflukortolonvalerata. Diflukortolonvalerat brzo prodire u kožu te je njegova razina nakon 1 sat u rožnatom sloju kože otprilike 150 µg/ml (=300 µmol/L). Ta se razina zadržava najmanje 7 sati. Razine kortikosteroida u dubljim slojevima epiderme bile su otprilike 0,15 µg/ml (= 0,3 µmol/L)

Diflukortolon-valerat djelomično se hidrolizira u koži u jednako djelotvoran diflukortolon. Dio kortikosteroida koji se percutano apsorbira nizak je. Unutar 4 sata od vremena izlaganja manje od 1 % doze lokalno primijenjene Travocort kreme se percutano apsorbiralo.

Ulaskom u sistemski krvotok diflukortolonvalerat hidrolizira se unutar nekoliko minuta u diflukortolon, te u pripadajuće masne kiseline. Osim diflukortolona, 11-keto-diflukortolon i još dva daljnja metabolita otkriveni su u plazmi. Diflukortolon, odnosno svi metaboliti eliminiraju se iz plazme s poluvremenom života od 4 do 5 sati, odnosno otprilike 9 sati (poluvremena života nakon i.v. injekcije), te se izlučuju u odnosu 75:25 putem urina i stolice.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima sistemske podnošljivosti koja su uslijedila nakon ponovljene dermalne i supkutane primjene, učinak diflukortolonvalerata bio je kao i onaj tipičnoga glukokortikoida.

Nakon ponovljene dermalne primjene kombinacije djelatnih tvari zapaženi su samo oni učinci tipični za glukokortikoide. Iz tih se rezultata može zaključiti da nakon terapijske primjene Travocort kreme pri posebnim uvjetima kao što je primjena na velikim područjima i/ili pri okluziji ne treba očekivati dodatne nuspojave osim onih tipičnih za glukokortikoide.

Nema naznaka o mogućim interakcijama s izokonazolnitratom.

Rezultati ispitivanja sistemske podnošljivosti s ponovljenim dozama izokonazolnitrata ne daju naznaku da valja očekivati sistemske utjecaje antimikotika tijekom liječenja Travocort kremom.

Ispitivanja embriotoksičnosti s Travocort kremom dovela su do rezultata tipičnih za glukokortikoide, tj. embrioletalni i/ili teratogeni utjecaji inducirani su u odgovarajućim testovima. U svjetlu tih otkrića posebnu pozornost valja posvetiti propisivanju Travocort kreme tijekom trudnoće. Rezultati epidemioloških ispitivanja sažeti su u dijelu 4.6.

Posebna ispitivanja reproduktivne toksikologije nisu pokazala da izokonazolnitrat štetno utječe na bilo koju fazu reproduktivnog ciklusa. Posebice, djelatna tvar Travocort kreme nije pokazala teratogeni potencijal. Iako nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja, iskustvo u uporabi lijekova koji sadrže izokonazolnitrat tijekom trudnoće ne ukazuje na bilo kakav rizik od embriotoksičnih utjecaja.

In vitro i *in vivo* ispitivanja za otkrivanje genskih, kromosomskih i genomskih mutacija nisu dala nikakve naznake mutagenoga potencijala diflukortolonvalerata ili izokonazolnitrata.

Posebna ispitivanja tumorogenosti nisu provedena ni s diflukortolonvaleratom ni s izokonazolnitratom. Na temelju uzorka farmakodinamskoga djelovanja, nedostatka dokaza za genotoksični potencijal, strukturalnih obilježja, te rezultata testova kronične toksičnosti (nema naznake proliferativnih promjena), ne postoji sumnja o tumorogenom potencijalu bilo koje od djelatnih tvari. S obzirom da se sistemski učinkovite imunosupresivne doze ne postižu nakon dermalne primjene Travocort kreme ako se primjenjuje kako je preporučeno, ne očekuje se utjecaj na pojavu tumora.

Prema rezultatima ispitivanja lokalne podnošljivosti nakon ponovljene dermalne primjene samoga diflukortolonvalerata te u kombinaciji s izokonazolnitratom, pri liječenju Travocort kremom se ne očekuju dodatne kožne promjene, osim nuspojave koje su već poznate za lokalne pripravke koji sadrže glukokortikoide.

Rezultati ispitivanja podnošljivosti sluznice oka u zečeva pokazali su da se može očekivati blagi nadražujući učinak na konjunktivu nakon nenamjerne kontaminacije očiju Travocort kremom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

cetilni i stearylni alkohol
dinatrijev edetat
parafin, tekući
vazelin, bijeli

polisorbat 60
sorbitanstearat
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

15 g kreme u aluminijskoj tubi.

Tube načinjene od čistog aluminijske, s unutrašnjom stijenkom obučenom s epoksidnom smolom, te vanjskim stijenkom od poliestera. Prsten nabora zatvarača je načinjen od poliamidnog materijala koji se zatvara toplinom. Zatvarač je načinjen od polietilena visoke gustoće.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-939866694

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.06.1996.

Datum posljednje obnove: 07.06.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2019.