

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Travocort 10 mg/1 mg/1 g cremă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram Travocort cremă conține 10 mg (1%) nitrat de izoconazol și 1 mg (0,1%) valerat de diflucortolon.

Excipienți cu efect cunoscut: alcool cetostearilic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă

Cremă opacă, de culoare albă până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul inițial sau intermediar al infecțiilor cutanate fungice, superficiale, care sunt însoțite de importante tulburări inflamatorii sau eczematoase ale pielii, de exemplu infecțiile de la nivelul membrelor superioare, de la nivelul spațiilor interdigitale ale membrelor inferioare și din regiunile inghinală și genitală.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Travocort trebuie aplicat de două ori pe zi, pe zonele cutanate afectate.

Tratamentul cu Travocort trebuie întrerupt după dispariția tulburărilor cutanate inflamatorii și eczematoase, cel mai târziu după două săptămâni, după care tratamentul trebuie continuat sau consolidat cu medicamente anti-fungice care nu conțin glucocorticoizi. Acest lucru este valabil, în special, pentru administrarea în regiunile inghinală și genitală.

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Sunt disponibile doar date limitate referitoare la siguranța Travocort atunci când este administrat la copii cu vârsta sub 2 ani.

Ajustări ale dozei nu sunt necesare atunci când Travocort este administrat la copii cu vârsta sub 2 ani.

Mod de administrare

Administrare cutanată

4.3 Contraindicații

Procese de tuberculoză sau sifilis cu localizare la nivelul zonei care trebuie tratată; boli virale (de exemplu: varicelă, herpes zoster), cuperoză, dermatită periorală sau reacții cutanate post-vaccinare localizate la nivelul zonei care urmează să fie tratată.

Hipersensibilitatea la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru infecțiile bacteriene cutanate este necesară terapie suplimentară specifică.

Când este aplicat pe față, Travocort nu trebuie să intre în contact cu ochii.

Aplicarea extinsă a glucocorticoizilor topici în zone mari ale corpului sau pentru perioade prelungite de timp, în special sub ocluzie, poate crește riscul de reacții adverse sistemice.

După cum este cunoscut, în cazul glucocorticoizilor cu administrare sistemică, glaucomul poate apărea de asemenea și în urma administrării topice a glucocorticoizilor (de exemplu, după aplicarea de doze mari sau aplicarea extinsă pentru o perioadă lungă de timp, tehnici ocluzive de pansare sau aplicarea pe pielea din jurul ochilor).

Medicul trebuie să informeze pacienții cu privire la măsurile de igienă din timpul tratamentului.

Dacă Travocort este aplicat în regiunile genitale, excipienții parafină lichidă și vaselină albă pot cauza deteriorarea produselor din latex pentru metode de barieră, cum ar fi prezervative și diafragme utilizate concomitent, afectând astfel eficiența acestora.

Acest medicament conține alcool cetostearilic care poate provoca reacții cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea de nitrat de izoconazol/valerat de diflucortolon la femeile gravide.

Studii efectuate pe animale de laborator (șoareci, șobolani și iepuri) au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere pentru valerat de diflucortolon (vezi pct. 5.3). În general, utilizarea preparatelor topice care conțin glucocorticoizi trebuie evitată în timpul primului trimestru de sarcină. În special, trebuie evitată tratarea unor zone largi, utilizarea prelungită sau pansamentele ocluzive.

Studiile epidemiologice sugerează că poate exista un risc crescut de keiloschizis la nou-născuții ai căror mame au fost tratate cu glucocorticoizi în timpul primului trimestru de sarcină în timpul primului trimestru de sarcină.

Indicația clinică pentru tratamentul cu Travocort trebuie analizată cu atenție, iar la femeile gravide, beneficiile trebuie puse în balanță cu riscurile.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nitratul de izoconazol/valeratul de diflucortolon se elimină prin laptele matern. Un risc pentru sugar nu poate fi exclus.

La pacientele care alăptează nu trebuie să li se administreze acest tratament la nivelul tegumentului sânilor. În timpul alăptării, trebuie evitate: tratarea unor zone largi, utilizarea prelungită sau pansamentele ocluzive. Indicația clinică pentru tratamentul cu Travocort trebuie analizată cu atenție, iar la femeile care alăptează, beneficiile trebuie puse în balanță cu riscurile.

Fertilitatea

Datele preclinice nu au indicat niciun risc asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost observate efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje la pacienții tratați cu Travocort.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate în studiile clinice au inclus iritații și arsuri la locul de aplicare.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse observate în studiile clinice și care sunt redată în tabelul de mai jos și sunt definite conform convenției MedDRA privind frecvența: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/10.000$); foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Locul de aplicare: - iritație - arsuri	Locul de aplicare: - eritem - uscăciune	Locul de aplicare: - prurit - vezicule
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Striuri	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Ca și în cazul altor glucocorticoizi pentru administrare cutanată, pot apărea următoarele reacții adverse locale (cu frecvență necunoscută): atrofie cutanată, foliculită la locul de aplicare, hipertricoză, telangiectazii, dermatită periorală, decolorarea pielii, acnee și/sau reacții alergice cutanate la oricare dintre componentele acestui medicament.

Efecte sistemice datorate absorbției pot apărea atunci când sunt aplicate preparate topice care conțin glucocorticoizi.

Reacții adverse nu pot fi excluse nici la nou-născuții ai căror mame au fost tratate pe o suprafață mare de corp sau pentru perioade lungi de timp în cursul sarcinii sau alăptării (de exemplu, scăderea funcției corticosuprenale, imunosupresie).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Rezultatele studiilor de toxicitate acută nu indică risc de intoxicație acută consecutiv unei singure aplicări dermice a unei doze mari (aplicarea pe o suprafață mare în condiții care favorizează absorbția) sau ulterior ingestiei orale produsă accidental.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: derivați de imidazoli și azoli, combinații, codul ATC: D01AC20.

Nitratul de izoconazol este indicat în tratamentul afecțiunilor cutanate superficiale, cu etiologie fungică. Acesta prezintă un spectru foarte larg de proprietăți antimicrobiene. Este eficient împotriva dermatofitelor și a levurilor, fungilor asemănători levurilor (inclusiv microorganismul patogen pentru *pityriasis versicolor*) și a ciupercilor de mucegai, precum și împotriva bacteriilor gram pozitive *in-vitro* și împotriva organismelor care cauzează eritrasma.

Valeratul de difluocortolon suprimă inflamația care apare în afecțiunile cutanate inflamatorii și alergice și combate simptomele de tipul pruritului, arsurii și durerii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nitrat de izoconazol

Izoconazolul conținut de Travocort cremă pătrunde rapid în tegument și atinge concentrații maxime de medicament în stratul cornos și tegumentul propriu-zis la doar 1 oră de la aplicare. Concentrațiile maxime au fost menținute pentru cel puțin 7 ore [stratul cornos: aproximativ 3500 μg/ml (care corespunde la 7 mmol/l), epidermă: aproximativ 20 μg/ml (40 μmol/l), dermă: aproximativ 3 μg/ml (6 μmol/l)]. Îndepărtarea stratului cornos înaintea aplicării a crescut concentrațiile de izoconazol din tegumentul propriu-zis cu un factor de aproximativ 2. Concentrațiile medicamentului în stratul cornos și în epidermă au depășit concentrațiile minime inhibitoare (MIC - Minimum inhibitory concentrations) și antimicotice biocide pentru majoritatea agenților patogeni importanți (dermatofiti, mucegaiuri și levuri) de mai multe ori și au atins concentrații minime inhibitorii în derm.

Într-un studiu ulterior, nitratul de izoconazol a putut fi detectat deasupra nivelului concentrației minime inhibitorii în stratul cornos și în foliculii de păr, la o săptămână după terminarea aplicărilor desfășurate pe o perioadă de 2 săptămâni. La unii pacienți, nitratul de izoconazol a putut fi detectat chiar și la 14 zile după aplicare.

După aplicarea topică pe tegumentul de iepure, în tegument s-au obținut concentrații mai mari de antimicotic, comparativ cu medicamentul fără corticosteroizi. Acest fapt a fost interpretat ca întârziere a absorbției percutanate de nitrat de izoconazol ca urmare a efectului vasoconstrictor exercitat de corticosteroid.

În plus, raportul între concentrațiile atinse în tegument de antimicotic și corticosteroid este mai mare comparativ cu raportul de 10:1 valabil pentru Travocort cremă, indicând că eficacitatea antimicotică nu este afectată de către corticosteroid.

Izoconazol nu este inactivat metabolic în tegument. Concentrațiile sistemice datorate absorbției percutanate sunt mici. Chiar și după îndepărtarea stratului cornos, mai puțin de 1% din doza aplicată a ajuns în circulația sistemică, după un timp de expunere de 4 ore.

Fracțiunea absorbită percutanat a fost prea mică pentru a putea permite studierea căilor metabolice ale nitrului de izoconazol în organismul uman. Prin urmare, au fost injectate intravenos 0,5 mg de izoconazol marcat cu ³H. Izoconazolul este metabolizat complet și este eliminat rapid.

Acidul 2, 4 – dicloromandelic și acidul 2 – (2, 6 – diclorobenziloxi) – 2 (2, 4 – diclorofenil) – acetic sunt substanțele caracterizate ca fiind cei mai importanți metaboliți din punct de vedere cantitativ. O treime din substanța marcată a fost excretată renal și două treimi au fost excretate biliar. În 24 de ore, 75% din doza administrată a fost deja excretată.

Valerat de diflucortolon

Izoconazolul nu influențează pătrunderea și absorbția percutanată a valeratului de diflucortolon. Acesta pătrunde rapid în tegument, determinând nivele în stratul cornos de aproximativ 150 μg/ml (= 300 μmol/l) după o oră. Aceste nivele se mențin pentru încă cel puțin 7 ore. Nivelele de corticosteroid în epidermul profund au fost de aproximativ 0,15 μg/ml (= 0,3 μmol/l).

În tegument, valeratul de diflucortolon suferă hidroliză parțială, transformându-se în difluocortolon activ. Frațiunea de corticosteroid absorbită percutanat este mică. În timpul de expunere de 4 ore a fost absorbită mai puțin de 1% din doza de Travocort aplicat topic.

În câteva minute după intrarea în circulația sistemică, valeratul de diflucortolon suferă hidroliză, rezultând difluocortolon și acidul gras corespunzător. În afară de difluocortolon, în plasmă au mai fost evidențiați 11-ceto-difluocortoloni și alți doi metaboliți. Difluocortolon și, respectiv, toți metaboliții săi sunt eliminați din plasmă, având timpi de înjumătățire de 4–5 ore și, respectiv, aproximativ 9 ore (timpi de înjumătățire după injectare intravenoasă) și sunt excretați în raport de 75:25, prin urină și fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toleranță sistemică la administrare repetată intradermică și subcutanată, valeratul de difluocortolon a exercitat efectele tipice ale unui glucocorticoid. Consecutiv aplicării dermice repetate a combinației de substanțe active, au fost observate numai efectele tipice glucocorticoizilor. Conform acestor rezultate, consecutiv utilizării terapeutice a Travocort în condiții extreme, cum ar fi aplicarea pe suprafețe întinse și/sau în condiții de ocluzie, nu se preconizează alte reacții adverse în afara celor tipice pentru glucocorticoizi. Nu au existat indicii de posibile interacțiuni cu nitrul de izoconazol. Rezultatele studiilor de toleranță sistemică, la administrarea repetată a nitrului de izoconazol, nu sugerează posibile efecte sistemice ale antimicoticului în cazul tratamentului cu Travocort.

Studiile de embriotoxicitate cu Travocort au avut rezultate tipice pentru glucocorticoizi; de exemplu, efectele embrio-letale și/sau teratogene pot fi induse într-un sistem adecvat de testare. Având în vedere aceste rezultate, prescrierea Travocort în cursul sarcinii trebuie făcută cu precauție. Rezultatele studiilor epidemiologice sunt rezumate la pct. 4.6.

Investigațiile specifice privind toxicitatea asupra reproducerii nu au oferit indicii de influență restrictivă asupra diferitelor faze ale reproducerii, datorată nitrului de izoconazol. În special, acest component activ nu a demonstrat potențial teratogen. Deși nu au fost efectuate studii clinice controlate, experiența de administrare a preparatelor pe bază de nitrat de izoconazol în cursul sarcinii nu indică risc de efecte embriotoxice.

Experimentele realizate *in vitro* și *in vivo* în scopul detecției mutațiilor genice, cromozomiale și genomice nu indică potențial mutagen pentru nitratul de izoconazol sau pentru valeratul de diflucortolon.

Nu s-au efectuat studii de tumorigenicitate specifică nici pentru valeratul de diflucortolon, nici pentru nitratul de izoconazol. Pe baza modelului de acțiune farmacodinamică, a absenței dovezilor de potențial genotoxic, a structurii chimice și a rezultatelor testelor de toxicitate cronică (fără indicii de modificări proliferative), nu este suspectat potențial tumorigen pentru niciuna dintre substanțele active. Întrucât consecutiv aplicării dermice de Travocort, conform instrucțiunilor, nu vor fi atinse dozele efective sistemic, nu se preconizează nicio influență asupra apariției tumorilor.

Conform rezultatelor studiilor de toleranță locală la administrarea dermică repetată doar de diflucortolon și în combinație cu nitratul de izoconazol, în cazul tratamentului cu Travocort nu se preconizează alte modificări cutanate în afara reacțiilor adverse deja cunoscute pentru preparatele topice pe bază de glucocorticoizi.

Rezultatele investigațiilor efectuate pe ochiul de iepure, privind toleranța la nivelul mucoaselor, demonstrează apariția unui efect de iritație conjunctivală ușoară, consecutiv contaminării accidentale a ochilor cu Travocort.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 60
Stearat de sorbitan
Parafină lichidă
Alcool cetostearilic
Vaselină albă
Edetat disodic
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un tub din aluminiu, prevăzute cu capac filetat din PE; conține 30 g cremă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LEO PHARMA A/S,
Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13121/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .