

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tranocort 1%+0,1% κρέμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g κρέμας Tranocort περιέχει 10 mg (1%) νιτρικής ισοκοναζόλης και 1 mg (0,1%) βαλεριανικής διφθοριοκορτολόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα

Λευκή έως κιτρινωπή, αδιαφανής κρέμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Έναρξη θεραπείας ή ενδιάμεση θεραπεία επιφανειακών μυκητιασικών λοιμώξεων του δέρματος, οι οποίες συνοδεύονται από έντονα φλεγμαίνουσες ή εκζεματικές δερματικές καταστάσεις, π.χ. στις περιοχές των μεσοδακτυλίων διαστημάτων των ποδιών, των χεριών, καθώς και στη βουβωνική και γεννητική χώρα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η κρέμα Tranocort επαλείφεται δύο φορές ημερησίως στην πάσχουσα περιοχή του δέρματος.

Η θεραπεία με την κρέμα Tranocort πρέπει να σταματήσει μετά την υποχώρηση των φλεγμαιοσών ή εκζεματικών καταστάσεων του δέρματος, το αργότερο μετά από δύο εβδομάδες και η θεραπεία να συνεχίζεται με ένα αντιμυκητιασικό σκεύασμα που δεν περιέχει γλυκοκορτικοειδή. Αυτό συνιστάται κυρίως για τη βουβωνική και τη γεννητική χώρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν η κρέμα Tranocort χορηγείται σε παιδιά ηλικίας 2 ετών ή άνω και εφήβους.

Μόνο περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της κρέμας Tranocort σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών είναι διαθέσιμα.

Τρόπος χορήγησης

Δερματική χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Φυματιώδεις ή συφιλιδικές εξεργασίες στην περιοχή που υποβάλλεται σε θεραπεία, ιώσεις (π.χ. ανεμοβλογιά, έρπηγ ζωστήρ), ροδόχρους ακμή, κοινή ακμή,

περιστοματική δερματίτιδα, άτονα έλκη και δερματικές αντιδράσεις μετά από εμβολιασμό, στην περιοχή εφαρμογής.

Επίσης, τα τοπικά σκευάσματα κορτικοστεροειδών δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε εγκαύματα, επειδή παρεμποδίζουν την επούλωση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος απαιτείται ειδική πρόσθετη θεραπεία.

Όταν εφαρμόζεται στεγανή επίδεση, πρέπει να γίνεται σύσταση για καθαρισμό του δέρματος, ώστε να αποφευχθεί ενδεχόμενη επιμόλυνση.

Να μη γίνεται χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών πέραν των τριών εβδομάδων, χωρίς επανεξέταση από δερματολόγο.

Κατά την εφαρμογή στο πρόσωπο πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε η κρέμα Travocort να μην έρθει σε επαφή με τα μάτια.

Εφαρμογή των τοπικών γλυκοκορτικοειδών σε μεγάλες επιφάνειες του σώματος ή για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα με επικάλυψη, μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Όπως είναι γνωστό από τα συστηματικά γλυκοκορτικοειδή, ενδέχεται να αναπτυχθεί γλαύκωμα και από τη χρήση τοπικών γλυκοκορτικοειδών (π.χ. όταν χρησιμοποιούνται σε μεγάλη δόση ή με εκτεταμένη εφαρμογή για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, μετά από τεχνικές επίδεσης ή με εφαρμογή στο δέρμα γύρω από τα μάτια). Αν γίνει τοπική χρήση στα βλέφαρα, χρειάζεται προσοχή, ώστε το φάρμακο να μην έρθει σε επαφή με τον οφθαλμό.

Οπτική διαταραχή:

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Μετά από επανειλημμένη εφαρμογή, τουλάχιστον 10-15 ημερών, μπορεί να παρατηρηθεί προσωρινή μείωση ή απώλεια της δραστηριότητας των κορτικοστεροειδών (ιδίως των φθοριωμένων), λόγω ταχυφύλαξης. Το φαινόμενο αυτό αποκαθίσταται μετά από διακοπή της χρήσης ολίγων ημερών ή εβδομάδων.

Στην ψωρίαση, τα τοπικά κορτικοστεροειδή πρέπει να χορηγούνται με φειδώ και με επίβλεψη ειδικού, διότι πέραν της προσωρινής ωφέλειας, μακροχρονίως και μετά τη διακοπή της θεραπείας, υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της νόσου.

Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από πιθανή απορρόφηση, απαιτείται προσοχή όταν εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος ή σε παρατεταμένη χορήγηση ιδιαίτερα στα παιδιά, καθώς και σε ασθενείς με βαριές νεφροπάθειες, αιμορραγική διάθεση και σε επικείμενους εμβολιασμούς.

Γενικά, θα πρέπει να επιλέγεται το ολιγότερο ισχυρό κορτικοστεροειδές που θεωρείται αποτελεσματικό για την ένδειξη που προορίζεται και επί μη ανταποκρίσεως να χορηγείται άλλο ίδιας ισχύος ή μεγαλύτερης.

Ο ιατρός θα πρέπει να συμβουλευτεί τους ασθενείς σχετικά με τα μέτρα υγιεινής κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν η κρέμα Travocort εφαρμόζεται στη γεννητική περιοχή, τα έκδοχα liquid paraffin και soft paraffin μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στα προϊόντα λάτεξ, όπως προφυλακτικά και διαφράγματα, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με την κρέμα, αλλοιώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητά τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Να αποφεύγεται η μακρόχρονη χρήση στα παιδιά. Τα παιδιά είναι πιο επιρρεπή σε συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών, διότι μπορεί να απορροφήσουν μεγαλύτερες ποσότητες φαρμάκου, λόγω μεγαλύτερης επιφάνειας δέρματος σε σχέση με το βάρος σώματος.

Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από πιθανή απορρόφηση, απαιτείται προσοχή όταν εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος ή σε παρατεταμένη χορήγηση ιδιαίτερα στα παιδιά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση νιτρικής ισοκοναζόλης / βαλεριανικής διφθοριοκορτολόνης σε εγκύους γυναίκες.

Τοπική εφαρμογή ισχυρών κορτικοστεροειδών σε έγκυα ζώα έχει προκαλέσει ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Μελέτες σε ζώα (ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια) έδειξαν τοξικότητα της βαλεριανικής διφθοριοκορτολόνης στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Γενικά, θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τοπικών παρασκευασμάτων που περιέχουν γλυκοκορτικοειδή, κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Ειδικότερα, η αγωγή σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος, η παρατεταμένη χρήση ή η στεγανή επίδεση πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος για στοματοσχιστία στα νεογνά των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Η κλινική θεραπευτική ένδειξη με κρέμα Travocort πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά και να σταθμίζονται τα οφέλη έναντι των κινδύνων στις έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο αν η νιτρική ισοκοναζόλη / βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δε μπορεί να αποκλειστεί.

Οι μητέρες που θηλάζουν δε θα πρέπει να εφαρμόζουν τη κρέμα στους μαστούς. Η θεραπεία σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος, η παρατεταμένη χρήση ή η στεγανή επίδεση θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη γαλουχία.

Η κλινική θεραπευτική ένδειξη της κρέμας Travocort πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι των κινδύνων στις γυναίκες που θηλάζουν. Όταν η χρήση κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια του θηλασμού κρίνεται απαραίτητη, η ποσότητα του φαρμάκου και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο.

Γονιμότητα

Τα προκλινικά δεδομένα δε δείχνουν κανένα κίνδυνο για τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κρέμα Travocort.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε κλινικές μελέτες, οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιλαμβάνουν ερεθισμό και καύσο στο σημείο εφαρμογής.

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και δίνονται στον παρακάτω πίνακα ορίζονται σύμφωνα με τη συχνότητα MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Συχνές | Όχι συχνές | Μη γνωστής συχνότητας |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Οφθαλμικές διαταραχές | | | Όραση, θολή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4) |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Σημείο εφαρμογής: -ερεθισμός -καύσος | Σημείο εφαρμογής: -ερύθημα -ξηρότητα | Σημείο εφαρμογής: -κνησμός -φλύκταινες |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | Ραβδώσεις του δέρματος | |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Όπως και με άλλα γλυκοκορτικοειδή για τοπική εφαρμογή, μπορεί να εμφανιστούν οι ακόλουθες τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (συχνότητα μη γνωστή): ατροφία του δέρματος, θυλακίτιδα στο σημείο εφαρμογής, υπερτρίχωση, τηλεαγγειεκτασίες, περιστοματική δερματίτις, αποχρωματισμός του δέρματος, ακμή και / ή αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του σκευάσματος. Ενδέχεται να εμφανιστούν συστηματικές επιδράσεις λόγω της απορρόφησης, όταν εφαρμόζονται τοπικά σκευάσματα που περιέχουν γλυκοκορτικοειδή.

Τοπικές μετά από μακροχρόνια τοπική χρήση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τα ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή στις θέσεις εφαρμογής τους είναι:

Αίσθημα καύσου, κνησμός, ερεθισμός, ξηρότητα, θυλακίτιδα, υπομελάγχρωση, λέπτυνση του δέρματος, τηλεαγγειεκτασίες.

Τροποποίηση της κλινικής εικόνας επί λανθασμένης χρήσης σε μυκητιάσεις ή ψώρα. Δευτεροπαθής λοίμωξη, τοπικές μικροβιακές λοιμώξεις (έναρξη λανθάνουσας λοίμωξης ή επιδείνωση εξελισσόμενης), μυκητιασικές λοιμώξεις, διευκόλυνση της έναρξης μολυσματικής τερμίνθου και οξυτενών κονδυλωμάτων.

Αναστολή της επούλωσης τραυμάτων, ακμοειδή στοιχεία, φλυκταινίδια, θερινή ιδρώα, περιστοματική δερματίτις, εξάνθημα υπό μορφή ροδόχρου ακμής, υποτροπή φλυκταινώδους ψωρίασης επί διακοπής της θεραπείας (Rebound Phenomenon), ατροφία του δέρματος υπό μορφή ουλής, γραμμοειδείς ραβδώσεις, ευρυαγγείες,

πορφυρικά εξανθήματα, ερύθημα διάχυτο, βλατιδο-φυσσαλιδώδη άτυπα εξανθήματα, αλλεργική υπερευαισθησία, τοπική υπερτρίχωση, αποχρωματισμός του δέρματος. Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, θα πρέπει η χορήγηση να σταματήσει αμέσως.

Οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι συνήθεις, αλλά μπορεί να εμφανισθούν συχνότερα με τη χρήση στεγανής επίδεσης ή μετά από μακροχρόνια τοπική χρήση.

Γενικές μετά από μακροχρόνια τοπική χρήση

Καταστολή της λειτουργίας του φλοιο-επινεφριδικού άξονα, πτώση του επιπέδου της κορτιζόλης στο πλάσμα – σύνδρομο Cushing.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις δε μπορούν να αποκλειστούν σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει θεραπεία σε εκτεταμένες περιοχές του δέρματος ή για παρατεταμένη χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά το θηλασμό (για παράδειγμα μειωμένη λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων, ανοσοκαταστολή).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους - κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: +357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα ερευνών οξείας τοξικότητας δεν αναμένεται κανένας κίνδυνος οξείας τοξικότητας μετά από εφάπαξ δερματική εφαρμογή υπερδοσολογίας (εφαρμογή σε μεγάλη επιφάνεια υπό συνθήκες που ευνοούν την απορρόφηση) ή ακούσια από του στόματος κατάποση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγωγα ιμιδαζολίου και τριαζολίου, συνδυασμοί

Κωδικός ATC: D01AC20

Η νιτρική ισοκοναζόλη ενδείκνυται για τη θεραπεία επιφανειακών δερματικών μυκητιάσεων. Παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα αντιμικροβιακής δράσης. Είναι αποτελεσματική κατά των δερματοφύτων, των βλαστομυκήτων, μυκήτων που μοιάζουν με βλαστομύκητες (συμπεριλαμβανομένου του αιτιολογικού παράγοντα της ποικιλόχρου πιτυρίασης) και ευρωτομυκήτων, καθώς και κατά των gram-θετικών βακτηρίων *in-vitro* και κατά του αιτιολογικού παράγοντα του ερυθράσματος.

Η βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη καταστέλλει τη φλεγμονή σε φλεγμονώδεις και αλλεργικές καταστάσεις του δέρματος και ανακουφίζει τις υποκείμενες ενοχλήσεις, όπως κνησμό, καύσο και πόνο.

Μετά από τοπική εφαρμογή, η κρέμα Travocort καταστέλλει εκδηλώσεις της φλεγμονώδους αντίδρασης όπως το οίδημα, η εναπόθεση ινώδους, η διαστολή των τριχοειδών, η μετανάστευση των λευκοκυττάρων, ο πολλαπλασιασμός των τριχοειδών, η εναπόθεση κολλαγόνου, ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών και ο σχηματισμός ουλής. Τα στερινοειδή αναστέλλουν τη φλεγμονώδη δράση έναντι των μηχανικών, χημικών ή ανοσολογικών παραγόντων.

Ο μηχανισμός της αντιφλεγμονώδους δράσης θεωρείται ότι λειτουργεί μέσω επίτασης της αγγειοσυσπαστικής δράσης της αδρεναλίνης, σταθεροποίησης της μεμβράνης των λυσοσωμάτων, επιβράδυνσης της κινητικότητας των μακροφάγων, αναστολής της απελευθέρωσης κινίνης, αναστολής της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων και των ουδετεροφίλων καθώς και της σύνθεσης των προσταγλανδινών και, επί παρατεταμένης χρήσης, μείωσης της παραγωγής αντισωμάτων.

Γενικά χαρακτηριστικά των τοπικών κορτικοστεροειδών

Διείσδυση και τοπική δράση

Προκειμένου να δράσουν τοπικά, τα κορτικοστεροειδή πρέπει να διεισδύσουν στο δέρμα. Η έκταση της απορρόφησης και ως εκ τούτου η κλινική δράση, καθώς και οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, εξαρτώνται, όπως έχει αποδειχτεί, τόσο από την ίδια την ουσία και για ένα ορισμένο κορτικοστεροειδές όσο και από αρκετούς παράγοντες.

α) Συγκέντρωση του φαρμάκου

Περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης μετά από μία ορισμένη συγκέντρωση του φαρμάκου σε δεδομένη αδρανή βάση, δεν έχει σαν αποτέλεσμα αναλογικά μεγαλύτερη δραστηριότητα, αλλά αντίθετα αυξάνει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

β) Φαρμακοτεχνική μορφή

Η διείσδυση του δραστικού συστατικού εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της βάσης. Η παρουσία άλλων συστατικών ή εκδόχων μπορεί να μεταβάλει τη διείσδυση δια μέσου της κεράτινης στιβάδας ή και το αποτέλεσμα (π.χ. σαλικυλικό οξύ, ουρία, προπυλενογλυκόλη, αντιβιοτικά και αντισηπτικά, πίσσα).

γ) Περιοχή επάλειψης

Η περιορισμένη διείσδυση του φαρμάκου σε περιοχές όπως τα πέλματα και οι παλάμες οφείλεται στην παχιά κεράτινη στιβάδα τους. Για τους αντίθετους λόγους, μπορεί να παρατηρηθεί ταχεία και σημαντική απορρόφηση μέσω, λόγω χάριν, του βλεννογόνου του δέρματος του οσχέου, των βλεφάρων, και, σε κάπως μικρότερο βαθμό, του δέρματος του μετώπου και του τριχωτού της κεφαλής.

δ) Κατάσταση του δέρματος

Η διείσδυση αυξάνεται σε τραυματισμένο ή προσβεβλημένο δέρμα (π.χ. εκδορές ή παθολογικές καταστάσεις, όπως η παρακεράτωση). Εν τούτοις η προσβληθείσα ή τραυματισμένη κεράτινη στιβάδα αποκαθίσταται μετά από ολιγοήμερη θεραπεία.

ε) Οι συνθήκες επάλειψης

Η επικάλυψη προάγει τη διείσδυση, μπορεί δε να συμβεί ακούσια όταν χρησιμοποιούνται πάνες βρεφών ή όταν επαλείφονται παρατριμματικές περιοχές ή πτυχώσεις.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των διαφόρων αυτών παραγόντων κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

Δραστικότητα

Η δραστικότητα ενός προϊόντος προσδιορίζεται από τη διεισδυτικότητα στο δέρμα, την ενδογενή δραστικότητα του φαρμάκου και το ρυθμό της απομάκρυνσής του. Μεταξύ των γνωστών κορτικοστεροειδών, είθισται να διακρίνονται, ανάλογα με την ουσία και τη συγκέντρωση, τέσσερα επίπεδα δραστικότητας: το ήπιο, το μέτρια ισχυρό, το ισχυρό και το πολύ ισχυρό. Τα όρια μεταξύ των κατηγοριών, ιδιαίτερα μεταξύ των ενδιάμεσων κατηγοριών (μέτρια ισχυρό και ισχυρό) είναι δύσκολο να καθοριστούν. Ορισμένα κορτικοστεροειδή διατίθενται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις, με βάση τις οποίες μπορούν να καταταγούν σε διαφορετική κατηγορία δραστικότητας. Επιπροσθέτως η επίδραση του αδρανούς μέσου στη δραστικότητα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μετάταξη σε παρακείμενη κατηγορία δραστικότητας. Η δραστική ουσία της κρέμας Travocort, Diflucortolone valerate 0,1%, σύμφωνα με την κατάταξη δραστικότητας τοπικών κορτικοστεροειδών ανήκει στην κατηγορία «Ισχυρά-II».

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Νιτρική ισοκοναζόλη

Η ισοκοναζόλη διεισδύει γρήγορα στο ανθρώπινο δέρμα από την κρέμα Travocort και φτάνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στην κεράτινη στιβάδα και στο δέρμα μία ώρα μετά την εφαρμογή. Οι υψηλές συγκεντρώσεις διατηρήθηκαν για τουλάχιστον 7 ώρες (στην κεράτινη στιβάδα: περ. 3500 µg / ml (που αντιστοιχεί σε 7 nmol / l), στην επιδερμίδα: περίπου 20 µg / ml (40 µmol / l), στο δέρμα: περίπου 3 µg / ml (6 µmol / l)). Η απομάκρυνση της κεράτινης στιβάδας πριν την εφαρμογή αύξησε τις συγκεντρώσεις της ισοκοναζόλης στο δέρμα περίπου κατά συντελεστή 2. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στην κεράτινη στιβάδα και την επιδερμίδα υπερέβησαν τις ελάχιστες ανασταλτικές (MIC) και βιοκτόνες αντιμυκητιασικές συγκεντρώσεις των πιο σημαντικών παθογόνων (δερματόφυτα, μύκητες και ζύμες) πολλαπλάσιες φορές και έφτασαν τις MIC τιμές στο δέρμα.

Σε μια περαιτέρω μελέτη, η νιτρική ισοκοναζόλη μπορούσε ακόμη να ανιχνευθεί πάνω από τη MIC στην κεράτινη στιβάδα και στους θύλακες των τριχών για μία εβδομάδα μετά τη λήξη της περιόδου εφαρμογής των δύο εβδομάδων. Σε ορισμένους ασθενείς, η νιτρική ισοκοναζόλη μπορούσε ακόμη να ανιχνευθεί 14 ημέρες μετά την τελευταία εφαρμογή.

Μετά από τοπική εφαρμογή σε κουνέλια, βρέθηκαν στο δέρμα υψηλότερες συγκεντρώσεις της αντιμυκητιασικής ουσίας από ό,τι στην κρέμα που δεν περιείχε κορτικοστεροειδές. Αυτό σημαίνει πως παρουσιάζεται μια καθυστέρηση στη διαδερμική απορρόφηση της νιτρικής ισοκοναζόλης ως συνέπεια της αγγειοσυσταλτικής επίδρασης του κορτικοστεροειδούς.

Επιπλέον, ο λόγος της συγκέντρωσης του αντιμυκητιασικού προς το κορτικοστεροειδές στο δέρμα είναι αυξημένος σε σχέση με το λόγο 10:1 που υπάρχει στην κρέμα Travocort. Αυτό σημαίνει πως η αντιμυκητιασική δράση δεν επηρεάζεται από το κορτικοστεροειδές.

Η ισοκοναζόλη δεν εξουδετερώνεται μεταβολικά στο δέρμα. Η συστηματική επιβάρυνση του οργανισμού λόγω της διαδερμικής απορρόφησης είναι χαμηλή. Ακόμη και μετά από αφαίρεση της κεράτινης στιβάδας, λιγότερο από 1% της χορηγούμενης δόσης διείσδυσε στη γενική κυκλοφορία του αίματος, μετά από τετράωρη έκθεση του δέρματος στην ουσία.

Η διαδερμική απορρόφηση της νιτρικής ισοκοναζόλης είναι πολύ χαμηλή, ώστε να μπορέσει να ερευνηθεί ο μεταβολισμός της από τον ανθρώπινο οργανισμό. Για αυτό το λόγο χορηγήθηκαν 0,5 mg ³H-επισημασμένης νιτρικής ισοκοναζόλης δια της ενδοφλέβιας οδού. Η ισοκοναζόλη μεταβολίζεται πλήρως και απεκκρίνεται γρήγορα από τον ανθρώπινο οργανισμό.

Ως ποσοτικά κύριοι μεταβολίτες προσδιορίστηκαν στα ούρα το 2,4-διχλωροαμυγδαλικό οξύ και το 2-(2,6-διχλωρο-βενζυλοξυ)-2-(2,4-διχλωροφαινυλο)-οξικό οξύ. Το ένα τρίτο των ραδιενεργά σεσημασμένων μεταβολιτών απεκκρίνεται με τα ούρα και τα δύο τρίτα με τη χολή. Το 75% της δόσης απεκκρίνεται ήδη μέσα στις πρώτες 24 ώρες.

- Βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη

Ο βαθμός της απορρόφησης των τοπικών κορτικοστεροειδών καθορίζεται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου, η φαρμακοτεχνική του μορφή (έκδοχα), η περιοχή της επάλειψης (δυσχέρεια απορρόφησης σε παχιά κεράτινη στιβάδα), η κατάσταση του δέρματος (αύξηση της απορρόφησης σε δέρμα με λύση της συνέχειάς του) και η χρήση στεγανής επίδεσης (ουσιαστική αύξηση της απορρόφησης).

Μετά την απορρόφησή τους από το δέρμα τα τοπικά κορτικοστεροειδή ακολουθούν τη φαρμακοκινητική πορεία των συστηματικά χορηγουμένων. Δεσμεύονται σε ποικίλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μεταβολίζονται κύρια στο ήπαρ και απεκκρίνονται μέσω των νεφρών. Μερικά από τα τοπικά κορτικοστεροειδή και τους μεταβολίτες τους απεκκρίνονται επίσης από τη χολή.

Η ισοκοναζόλη δεν επηρεάζει τη διείσδυση και τη διαδερμική απορρόφηση της βαλεριανικής διφθοριοκορτολόνης. Η βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη διεισδύει γρήγορα στο δέρμα, φτάνοντας στην κεράτινη στιβάδα, σε τιμές περίπου 150 μg / ml (= 300 μmol / l) μετά από μία ώρα. Οι τιμές αυτές διατηρούνται τουλάχιστον για 7 ώρες. Οι τιμές του κορτικοστεροειδούς σε βαθύτερα στρώματα της επιδερμίδας ήταν περίπου 0,15 μg / ml (= 0,3 μmol / l).

Η βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη υπόκειται σε μερική υδρόλυση με προϊόν την όμοιας δράσης διφθοριοκορτολόνη. Το ποσοστό του κορτικοστεροειδούς που απορροφάται διαδερμικά είναι χαμηλό. Μετά από 4 ώρες, λιγότερο από 1% της δόσης της κρέμας Travocort που εφαρμόστηκε τοπικά απορροφήθηκε διαδερμικά.

Όταν φτάσει στη συστηματική κυκλοφορία, η βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη υδρολύεται μέσα σε μερικά λεπτά σε διφθοριοκορτολόνη και το αντίστοιχο λιπαρό οξύ. Εκτός από την διφθοριοκορτολόνη, ανιχνεύτηκε στο πλάσμα η 11-κετοδιφθοριοκορτολόνη και δύο ακόμη μεταβολίτες. Η διφθοριοκορτολόνη απεκκρίνεται από το πλάσμα με ημιπερίοδο ζωής περίπου 4-5 ωρών, όλοι οι μεταβολίτες έχουν ημιπερίοδο ζωής περίπου 9 ωρών (οι ημιπερίοδοι ζωής προσδιορίστηκαν μετά από ενδοφλέβια χορήγηση) και απεκκρίνονται με τα ούρα και τα κόπρανα σε ποσοστό 75:25.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε συστηματικές μελέτες ανεκτικότητας, μετά από επανειλημμένη δερματική και υποδόρια χορήγηση, η βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη παρουσίασε μία τυπική δράση γλυκοκορτικοειδούς. Μετά από επανειλημμένη δερματική χορήγηση του συνδυασμού των δραστικών ουσιών, παρατηρήθηκαν μόνο οι χαρακτηριστικές επιδράσεις των γλυκοκορτικοστεροειδών. Από τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να συμπεράνει κανείς πως, μετά από χρήση της κρέμας Travocort για θεραπευτικούς λόγους και κάτω από ακραίες συνθήκες όπως εφαρμογή σε μεγάλες περιοχές του δέρματος και / ή στεγανή επίδεση, δεν πρέπει να αναμένονται άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από εκείνες που είναι χαρακτηριστικές για τα γλυκοκορτικοειδή. Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις με τη νιτρική ισοκοναζόλη. Με βάση τα αποτελέσματα συστηματικών μελετών ανεκτικότητας με τη νιτρική ισοκοναζόλη, δεν

αναμένονται συστηματικές επιδράσεις του αντιμυκητιασικού κατά τη θεραπεία με την κρέμα Travocort.

Οι μελέτες εμβρυοτοξικότητας με την κρέμα Travocort οδήγησαν σε αποτελέσματα, τα οποία είναι χαρακτηριστικά για τα γλυκοκορτικοειδή, δηλαδή εμβρυοθνησιμότητα και / ή τερατογένεση επάγονται στα κατάλληλα συστήματα δοκιμασίας. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ευρήματα, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της κρέμας Travocort κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών συνοψίζονται στην παράγραφο 4.6 «Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία».

Σε μια σειρά ειδικών τοξικολογικών μελετών για την αναπαραγωγή, η ισοκοναζόλη δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία φάση του αναπαραγωγικού κύκλου. Συγκεκριμένα, δεν υπήρξε ένδειξη τερατογένεσης. Μολονότι δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, από την εμπειρία της χρήσης σκευασμάτων που περιέχουν νιτρική ισοκοναζόλη δεν αναμένεται κίνδυνος εμβρυοτοξικών επιδράσεων. Πειράματα που έγιναν *in vitro* και *in vivo* για την ανίχνευση γονιδιακών και χρωμοσωμικών μεταλλάξεων δεν έδειξαν μεταλλαξιγόνο δράση της νιτρικής ισοκοναζόλης ή της βαλεριανικής διφθοριοκορτολόνης.

Δε διεξάχθησαν ειδικές μελέτες ογκογένεσης με τη βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη ούτε με τη νιτρική ισοκοναζόλη. Με βάση το φαρμακοδυναμικό σχήμα δράσης, την απουσία αποδείξεων για γενοτοξικότητα, τις δομικές ιδιότητες και τα αποτελέσματα δοκιμασιών χρόνιας τοξικότητας (δεν υπήρξαν ενδείξεις μεταβολής στην αναπαραγωγή), δεν υπάρχει υποψία ογκογένεσης για καμία από τις δύο δραστικές ουσίες. Εφόσον δεν πρόκειται να επιτευχθούν συστηματικά δραστικές δοσολογίες μετά από δερματική χορήγηση της κρέμας Travocort και εφόσον το σκεύασμα χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες που δίνονται, δεν αναμένεται επίδραση στην εμφάνιση όγκων.

Σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών τοπικής ανεκτικότητας, μετά από δερματική χορήγηση μόνο της βαλεριανικής διφθοριοκορτολόνης καθώς και σε συνδυασμό με τη νιτρική ισοκοναζόλη, δεν αναμένονται μεταβολές στο δέρμα από τη θεραπεία με κρέμα Travocort, εκτός από τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των τοπικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν γλυκοκορτικοειδή.

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε μάτια κουνελιών, πρέπει να αναμένεται ερεθισμός του επιπεφυκότος, μετά από ακούσια εφαρμογή της κρέμας Travocort στον οφθαλμό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Polysorbate 60, Sorbitan monostearate, Cetostearyl alcohol, Heavy liquid paraffin, White soft paraffin, Sodium edetate, Water purified.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σωληνάριο των 30g από καθαρό αργίλιο, το εσωτερικό τοίχωμα με επικάλυψη εποξυρητίνης, καθώς και εξωτερική κάλυψη βασισμένη σε πολυεστέρα. Ο διπλωμένος δακτύλιος που σφραγίζει αποτελείται από βάση πολυαμιδίου που σφραγίζεται με θερμότητα. Το βιδωτό καπάκι είναι φτιαγμένο από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Σωρού 18-20, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: +30 210 6187500

Τοπικός Αντιπρόσωπος για την Κύπρο:

Novagem Ltd., Λευκωσία
Τηλ.: +357 22 483858

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 27598/19-7-1995
Κύπρος: 19603

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ: 15-10-1981 / 6-2-2007
ΚΥΠΡΟΣ: 29-4-2004 / 14-6-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΕΛΛΑΔΑ: 15 Νοεμβρίου 2018
ΚΥΠΡΟΣ: 15 Νοεμβρίου 2018

