

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Travocort 1% + 0,1% κρέμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε g κρέμας Travocort περιέχει 50mg κετοστεαρυλικής αλκοόλης.

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 Travocort εφαρμόζεται με μία ελαφρά επάλειψη δύο φορές ημερησίως στην πάσχουσα περιοχή του δέρματος.

##### Διάρκεια θεραπείας

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, όταν το Travocort χορηγείται σε παιδιά ηλικίας 2 ετών ή άνω και εφήβους.

Μόνο περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια του Travocort σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών είναι διαθέσιμα.

Η κρέμα Travocort συνιστάται να χρησιμοποιείται στον παιδιατρικό πληθυσμό μόνο εάν κρίνεται επιτακτική ανάγκη με ιδιαίτερη προσοχή και υπό άμεση ιατρική παρακολούθηση.

### **Τρόπος χορήγησης**

Δερματική χρήση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

Η κρέμα Travocort δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν υπάρχουν στην περιοχή εφαρμογής φυματιώδεις ή συφιλιδικές εξεργασίες, ιώσεις (π.χ. ανεμοβλογιά, απλός έρπης, έρπης ζωστήρ), ροδόχρους ακμή, κοινή ακμή, περιστοματική δερματίτιδα, πρωτογενείς διαπυητικές δερματικές μολύνσεις, ατροφικό ή λεπτό δέρμα, άτονα έλκη, πληγές και δερματικές αντιδράσεις μετά από εμβολιασμό.

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

Η κρέμα Travocort δεν πρέπει να έρθει σε επαφή με τους βλεννογόνους, συμπεριλαμβανομένου του βλεννογόνου των οφθαλμών.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Σε βακτηριακές λοιμώξεις του δέρματος απαιτείται ειδική πρόσθετη θεραπεία.

Πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα μόλυνσης από ανθεκτικούς οργανισμούς. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστάται η διακοπή της χρήσης του προϊόντος και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας.

Γενικά, το Travocort πρέπει να χρησιμοποιείται χωρίς επίδεση. Όταν εφαρμόζεται στεγανή επίδεση, πρέπει να γίνεται σύσταση για καθαρισμό του δέρματος, ώστε να αποφευχθεί ενδεχόμενη επιμόλυνση.

Εφαρμογή των τοπικών γλυκοκορτικοειδών σε μεγάλες επιφάνειες του σώματος ή για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα με επίδεση, μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε γενικές γραμμές, πρέπει να αποφεύγεται η μακροχρόνια θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή για την αποφυγή αλλαγών στο δέρμα.

Να μη γίνεται χρήση της κρέμα Travocort (λόγω του τοπικού κορτικοστεροειδούς) πέραν των δύο 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.

### **Οπτικές διαταραχές**

Ενδέχεται να αναφερθούν οπτικές διαταραχές τόσο με τη συστηματική όσο και με την 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.

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, ή με επίδεση ή με εφαρμογή στο δέρμα γύρω από τα μάτια). Αν γίνει τοπική χρήση στο πρόσωπο, χρειάζεται προσοχή, ώστε το φάρμακο να μην έρθει σε επαφή με τον οφθαλμό.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται όταν το φάρμακο εφαρμόζεται στο πρόσωπο, καθώς το δέρμα στο πρόσωπο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο, και οι τοπικές παρενέργειες είναι πιο πιθανές. Μακροχρόνια θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να πραγματοποιείται στο πρόσωπο για να αποφευχθούν αλλαγές στο δέρμα.

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, δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος (πάνω από το 10% της επιφάνειας του σώματος) και/ή με αποφρακτική επίδεση (επιδέσμους κ.λπ.), ή σε παρατεταμένη χορήγηση, ιδιαίτερα σε παιδιά (βλ. παρακάτω «Παιδιατρικός πληθυσμός»), σε εγκύους (βλ. παρακάτω «4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία»), σε ασθενείς με βαριές νεφροπάθειες, με αιμορραγική διάθεση και σε επικείμενους εμβολιασμούς.

Μπορεί να παρουσιαστεί φαινόμενο επανεμφάνισης των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή της θεραπείας. Τα σκευάσματα με κορτικοστεροειδή μπορεί να αλλάξουν την κλινική εικόνα κάποιων δερματοπαθειών και να δυσχεράνουν τη σαφή διάγνωση.

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

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

Εάν η κρέμα Travocort εφαρμόζεται στη γεννητική περιοχή, τα έκδοχα υγρή παραφίνη και μαλακή παραφίνη μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στα προϊόντα αντισύλληψης από λάτεξ, όπως προφυλακτικά και διαφράγματα, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με την κρέμα, μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητά τους.

Η κρέμα Travocort περιέχει κετοστεαρυλική αλκοόλη, η οποία μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ επαφής).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Να αποφεύγεται η μακρόχρονη χρήση στα παιδιά. Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από πιθανή απορρόφηση, απαιτείται προσοχή όταν εφαρμόζεται σε μεγάλες επιφάνειες δέρματος, και/ή με αποφρακτική επίδεση (επιδέσμους κ.λπ.), ή σε παρατεταμένη χορήγηση, ιδιαίτερα 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.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

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

Η εμπειρία από τη χρήση ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν νιτρική ισοκοναζόλη κατά την κύηση δεν έδειξε κίνδυνο τερατογένεσης στον άνθρωπο.

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 όλης της περιόδου 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 χρήση της κρέμας Travocort κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά και να σταθμίζονται τα οφέλη για τη μητέρα έναντι των κινδύνων για το έμβρυο, κι εφόσον κριθεί επιτακτική ανάγκη η χρήση πρέπει να γίνεται με προσοχή και υπό άμεση ιατρική παρακολούθηση.

Στο τέλος της εγκυμοσύνης, το έμβρυο μπορεί να διατρέχει κίνδυνο ατροφίας του επινεφριδιακού φλοιού (βλ. παράγραφο 4.8), το οποίο απαιτεί σταδιακή θεραπεία υποκατάστασης στα νεογνήνα.

##### Θηλασμός

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

Άλλα γλυκοκορτικοειδή απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Η κρέμα Travocort δεν θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Η χρήση της κρέμας Travocort κατά τη διάρκεια του θηλασμού θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά. Εάν η χρήση κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια του θηλασμού κρίνεται απαραίτητη ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται. Αποφύγετε την επαφή του μωρού με τις περιοχές του δέρματος που εφαρμόζεται η κρέμα Travocort.

##### Γονιμότητα

Τα προκλινικά δεδομένα δε δείχνουν κανένα κίνδυνο για τη γονιμότητα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η κρέμα Travocort δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εάν ωστόσο παρουσιαστούν οπτικές διαταραχές, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγήσουν ή/και να χειριστούν μηχανήματα και θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

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

##### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και δίνονται στον παρακάτω πίνακα ορίζονται σύμφωνα με τη σύμβαση της συχνότητας κατά 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 ενέργειες (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.

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες δεν 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).

#### 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.

### **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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

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

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών 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.

Παρατεταμένη και υπερβολική χρήση μπορεί να οδηγήσουν σε δερματικούς ερεθισμούς και δερματική ατροφία, καθώς και σε κατασταλτική επίδραση στον φλοιό των επινεφριδίων οφειλόμενη σε αυξημένη απορρόφηση. Ο ερεθισμός του δέρματος και η δράση στον φλοιό των επινεφριδίων είναι αναστρέψιμα με τη διακοπή της θεραπείας, αλλά η δερματική ατροφία μπορεί να παραμείνει.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για δερματολογική χρήση - Παράγωγα ιμιδαζολίου και τριαζολίου - Ιμιδαζόλες/τριαζόλες σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή

Κωδικός ATC: D01AC20

Η νιτρική ισοκοναζόλη είναι ένα αντιμυκητιασικό ευρέος φάσματος και ενδείκνυται για τη θεραπεία επιφανειακών δερματικών μυκητιάσεων. Είναι αποτελεσματική κατά των δερματοφύτων, των βλαστομυκήτων, μυκήτων που μοιάζουν με βλαστομύκητες (συμπεριλαμβανομένου του αιτιολογικού παράγοντα της ποικιλοχρώου πιτυρίασης) και ευρωτομυκήτων, καθώς και κατά των gram-θετικών βακτηρίων *in-vitro* και κατά του αιτιολογικού παράγοντα του ερυθράσματος.

Η βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη ανήκει στην κατηγορία των ισχυρών γλυκοκορτικοστεροειδών και 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 στεροειδή 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.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία του Travocort στον παιδιατρικό πληθυσμό δίνεται στον παρακάτω πίνακα. 195 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών συμπεριελήφθησαν σε 6 κλινικές μελέτες (4 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές πολυκεντρικές συγκριτικές και 2 μη ελεγχόμενες μελέτες ανοιχτής ετικέτας). Παρέχονται τα αποτελέσματα της κατανομής ηλικίας και της αποτελεσματικότητας.

Βρέφη (1-23 μηνών) n (%)	Παιδιά (2-12 ετών) n (%)	Έφηβοι (12-18 ετών) n (%)	Σύνολο n (%)	Ηλικία (έτη)*	
				Μέσος όρος	Διάμεση
20 (10,3)	41 (21,0)	134 (68,7)	195 (100) (90 Κορίτσια / 102 αγόρια / 3 εκτός**)	11,9	14
<b>Αποτελεσματικότητα</b>					
11 (55,0)	25 (60,9)	88 (67,2)	124 (63,6)	Πολύ καλή	
4 (20,0)	13 (31,7)	35 (26,7)	52 (26,7)	Καλή	

2 (10,0)	1 (2,5)	5 (3,8)	8 (4,1)	Μέτρια
3 (15,0)	2 (4,9)	3 (2,3)	8 (4,1)	Χαμηλή

\*Ορισμοί ηλικίας σύμφωνα με το ICH E11

\*\* Λείπουν αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας από τρεις ασθενείς

## 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 μεταβάλλει 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 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.

### Δραστηριότητα

Η δραστηριότητα ενός προϊόντος προσδιορίζεται από τη διεισδυτικότητα στο δέρμα, την ενδογενή δραστηριότητα του φαρμάκου και το ρυθμό της απομάκρυνσής του. Μεταξύ των γνωστών κορτικοστεροειδών, είθιστα να διακρίνονται, ανάλογα με την ουσία και τη συγκέντρωση, τέσσερα επίπεδα δραστηριότητας: 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 δραστηριότητας. Επιπροσθέτως η επίδραση του αδρανούς μέσου στη δραστηριότητα



μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μετάταξη σε παρακείμενη κατηγορία δραστηριότητας.

Η δραστική ουσία της κρέμας Travocort, Diflucortolone valerate 0,1%, σύμφωνα με την κατάταξη δραστηριότητας τοπικών κορτικοστεροειδών ανήκει στην κατηγορία «Ισχυρά-II».

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### • Νιτρική ισοκοναζόλη

Η ισοκοναζόλη από την κρέμα Travocort διεισδύει γρήγορα στο ανθρώπινο δέρμα 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. 3.500 µg/ml (που αντιστοιχεί σε 7 mmol/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 <sup>3</sup>H-σημασμένης νιτρικής ισοκοναζόλης δια της ενδοφλέβιας οδού. Η ισοκοναζόλη μεταβολίζεται πλήρως και απεκκρίνεται γρήγορα από τον ανθρώπινο οργανισμό.

Ως ποσοτικά πιο σημαντικοί μεταβολίτες προσδιορίστηκαν το 2,4-δихλωροαμυγδαλικό οξύ και το 2-(2,6-δichλωρο-βενζυλοξυ)-2-(2,4-δichλωροφαινυλο)-οξικό οξύ. Το ένα τρίτο των ραδιενεργά σσημασμένων μεταβολιτών απεκκρίνεται με τα ούρα και τα δύο τρίτα με τη χολή. Το 75% της δόσης απεκκρίνεται 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 έκθεσης, 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 χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 4-5 ωρών, και όλοι οι μεταβολίτες με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 9 ωρών (οι χρόνοι ημίσειας 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 επαναλαμβανόμενων δόσεων 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 εμβρυοθησιμότητα και/ή τερατογένεση, οι οποίες 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 κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν αναμένεται κίνδυνος εμβρυοτοξικών επιδράσεων.

Πειράματα που έγιναν *in vitro* και *in vivo* για την ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια, στα χρωμοσώματα και στο γονιδίωμα δεν έδειξαν μεταλλαξιγόνο δράση της νιτρικής ισοκοναζόλης ή της βαλεριανικής διφθοριοκορτολόνης.

Δε διεξάχθησαν ειδικές μελέτες ογκογένεσης ούτε με τη βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη ούτε με τη νιτρική ισοκοναζόλη. Με βάση το φαρμακοδυναμικό σχήμα δράσης, την απουσία αποδείξεων για γονοτοξικότητα, 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 ανοσοκατασταλικές 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 δοκιμασιών ανοχής που παρατηρήθηκαν σε οφθαλμούς κουνελιών, πρέπει να αναμένεται ελαφρύς ερεθισμός του επιπεφυκότος, μετά από ακούσια επαφή της κρέμας Travocort με τον οφθαλμό.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πολυσορβικό 60,  
Στεατική σορβιτάνη,  
Κετοστεαρυλική αλκοόλη,  
Υγρή παραφίνη,  
Λευκή μαλακή παραφίνη,  
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό νάτριο,  
Κεκαθαρισμένο ύδωρ.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Σωληνάριο των 30g από καθαρό αλουμίνιο, το εσωτερικό τοίχωμα με επικάλυψη εποξυ-ρητίνης, 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.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

LEO PHARMA A/S  
Industriparken 55,  
2750, Ballerup  
ΔΑΝΙΑ

### Τοπικός Αντιπρόσωπος για την Ελλάδα:

LEO ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΣ ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ Δ.Τ.  
Λ. Κύμης Αρίστωνος & Σενέκα 10,  
145 64, Κηφισιά  
ΕΛΛΑΔΑ  
Τηλ. : 210.6834322  
Fax : 210.6834342

### Τοπικός Αντιπρόσωπος για την Κύπρο:

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

Κύπρος:

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15-10-1981

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6-2-2007

ΚΥΠΡΟΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΕΛΛΑΔΑ:

ΚΥΠΡΟΣ: