

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Travocort

(Isoconazole nitrate + Diflucortolone valerate)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Travocort

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g Travocort περιέχει 10 mg νιτρικής ισοκοναζόλης και 1 mg βαλεριανικής διφθοριοκορτολόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Έναρξη ή παράλληλη 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

Το Travocort επαλείφεται δύο φορές ημερησίως στην πάσχουσα περιοχή του δέρματος.

Η θεραπεία με την κρέμα Travocort πρέπει να σταματήσει μετά την υποχώρηση των φλεγμινουσών ή εκζεματικών καταστάσεων του δέρματος, το αργότερο μετά από δύο εβδομάδες, και η θεραπεία να συνεχίζεται με το σκεύασμα Travogen που δεν περιέχει κορτικοειδές. Αυτό συνιστάται κυρίως για τη μηρογεννητική περιοχή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Φυματιώδεις ή συφυλιδικές εξεργασίες στη περιοχή θεραπείας, ιώσεις (π.χ. δαμαλίτιδα, 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 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε δερματικές παθήσεις με μικροβιακή επιμόλυνση απαιτείται ειδική πρόσθετη θεραπεία.

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

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

Κατά την εφαρμογή στο πρόσωπο πρέπει να δίνεται προσοχή, ώστε το Travocort να μην έλθει σε επαφή με τα μάτια.

Εφαρμογή των τοπικών κορτικοστεροειδών σε μεγάλες επιφάνειες του σώματος ή για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα με επικάλυψη, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το Travocort ενδέχεται να προκαλέσει καταρράκτη και γλαύκωμα όταν χρησιμοποιείται στην περιοχή πλησίον των οφθαλμών για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Αν γίνει τοπική χρήση στα βλέφαρα, χρειάζεται προσοχή, ώστε το φάρμακο να μην έλθει σε επαφή με τον οφθαλμό.

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.

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 ίδιου ισχύος ή μεγαλύτερης.

Σε φλεγμονές των μεσοδακτυλίων διαστημάτων συνιστάται η τοποθέτηση μίας ταινίας γάζας με Travocort μεταξύ των δακτύλων των ποδιών ή των χεριών.

Για την αποφυγή αναμολύνσεως, πρέπει τα ασπρόρουχα που χρησιμοποιούνται (προσόψια, πετσέτες, εσώρουχα κλπ. – κατά το δυνατόν βαμβακερά) να αλλάζονται καθημερινά και πλένονται με καυτό νερό.

Προϋπόθεση για μία επιτυχή θεραπεία με το Travocort είναι η λήψη τακτικών μέτρων υγιεινής. Σε μυκητίαση των ποδιών, το μεσοδακτύλιο διάστημα πρέπει να στεγνώνεται καλά και οι κάλτσες να αλλάζονται καθημερινά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν είναι μέχρι τώρα γνωστές .

4.6 Κύηση και γαλουχία

Φάρμακα που περιέχουν γλυκοκορτικοστεροειδή έχουν δείξει τοξικότητα αναπαραγωγής (βλ. και 5.3 «Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια»). Γενικά, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια των τοπικών κορτικοστεροειδών κατά τη χρήση τους σε εγκύους γυναίκες. Τοπική εφαρμογή ισχυρών κορτικοστεροειδών σε έγκυα ζώα έχει προκαλέσει ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου. Επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρξει αυξημένος αριθμός νεογνών με στοματοσχιστίες σε γυναίκες που ελάμβαναν συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Οι στοματοσχιστίες αποτελούν σπάνια πάθηση και εάν τα συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή είναι τερατογόνα, τότε μπορεί να ευθύνονται για την αύξηση μόνο μίας ή δύο περιπτώσεων ανά 1000 γυναίκες που λαμβάνουν συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τοπική χρήση των γλυκοκορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια της κύησης, ωστόσο μπορεί να αναμένεται μικρότερος κίνδυνος, διότι η συστηματική διαθεσιμότητα των τοπικά εφαρμοσμένων γλυκοκορτικοστεροειδών είναι πολύ μικρή.

Ως γενικός κανόνας, δερματικά σκευάσματα που περιέχουν γλυκοκορτικοστεροειδή δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τους πρώτους μήνες της κύησης. Γενικότερα κατά την κύηση, μπορούν να χορηγούνται μόνο αν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Σε τέτοιες περιπτώσεις, δεν πρέπει να χορηγούνται σε μεγάλες ποσότητες ή για μακρύ χρονικό διάστημα.

Η κλινική θεραπευτική ένδειξη του 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.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Travocort δεν έχει παρόμοιες επιδράσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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, τελαγγειεκτασίες.

Τροποποίηση της κλινικής εικόνας επί λανθασμένης χρήσης (μυκητιάσεις, 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.

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 από του στόματος κατάποση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: D01AC20

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η νιτρική ισοκοναζόλη ενδείκνυται για τη θεραπεία επιφανειακών δερματικών μυκητιάσεων. Παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα αντιμικροβιακής δράσης. Είναι αποτελεσματικό κατά των δερματοφύτων, των βλαστομυκήτων, μυκήτων που μοιάζουν με βλαστομύκητες (συμπεριλαμβανομένων του αιτιολογικού παράγοντα της ποικιλόχρου πιτυρίωσης) και ευρωτομυκήτων, καθώς και ενάντια στον αιτιολογικό παράγοντα του ερυθράσματος.

Τα τοπικά κορτικοστεροειδή έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Μετά από τοπική εφαρμογή, το Tranosort καταστέλλει εκδηλώσεις της φλεγμονώδους αντιδράσεως 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 την φλεγμονώδη δράση έναντι των μηχανικών, χημικών ή ανοσολογικών παραγόντων.

Ο μηχανισμός της αντιφλεγμονώδους δράσεως θεωρείται ότι λειτουργεί μέσω επίτασης της αγγειοσυσπαστικής δράσεως 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 χρήσεως, 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 κερατίνης 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 κερατίνη στιβάδα τους. Για τους αντίθετους λόγους, μπορεί να παρατηρηθεί ταχεία και σημαντική απορρόφηση μέσω, λόγου 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 κερατίνη 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 (βλ. ακόλουθο πίνακα).

ΠΙΝΑΚΑΣ

Δραστικότητας τοπικών κορτικοστεροειδών

Πολύ ισχυρά - I

Clobetasol propionate 0.05%

Diflucortolone valerate 0.3%

Fluocinolone acetonide 0.2%

Halcinonide 0.1%

Ισχυρά – II

Amcinonide 0.1%

Beclomethasone dipropionate 0.025%

Betamethasone benzoate 0.025%

Betamethasone dipropionate 0.05%

Betamethasone valerate 0.1%

Budesonide 0.025%

Desonide 0.05%

Desoximethasone 0.25%

Diflorasone diacetate 0.05%

Diflucortolone valerate 0.1%

Fluclorolone acetonide 0.025%

Fluocinolone acetonide 0.025%

Fluocinonide 0.05%

Fluprednidene acetate 0.1%

Flurandrenolone 0.05%

Fluticasone propionate 0.05%

Halcinonide 0.01%

Hydrocortisone aceponate 0.127%

Hydrocortisone butyrate 0.1%

Methyl prednisolone aceponate 0.1%

Mometasone furoate 0.1%

Triamcinolone acetonide 0.1%

Μετρίως ισχυρά – III

Aclometasone dipropionate 0.05%

Beclomethsone salicilate 0.025%
Betamethasone valerate 0.025% και 0,05%
Clobetasone butyrate 0.05%
Prednicarbate 0.1%
Desoximethasone 0.05%
Flumethasone pivalate 0.02%
Flucinolone acetonide 0.00625% και 0.01%
Fluocortin butyl 0.75%
Fluocortolone
Hexanoate with pivalate, έκαστο 0,1%
Hexanoate with either free alcohol or pivalate, έκαστο 0.25%
Flupamerasone 0.3%
Flupandrenolone 0.0125%
Halometasone 0.05%
Hydrocortisone aceponate 0.1%
Hydrocortisone valerate 0.2%
Prednicarbate 0.25%
Triamcinolone acetonide 0.04%

Ήπια – IV

Dexamethasone 0.1-0.2%
Fluocinolone acetonide 0.0025%
Fluocortin butyl 0.75%
Hydrocortisone 0.5% και 1%
Hydrocortisone acetate 1%
Methyl prednisolone acetate 0.25%

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Νιτρική ισοκοναζόλη

Η νιτρική ισοκοναζόλη διεισδύει γρήγορα στο ανθρώπινο δέρμα από την κρέμα Travocort και φτάνει τα μέγιστα επίπεδα στην κερατίνη στιβάδα μία ώρα μετά την εφαρμογή. Μετά από τοπική εφαρμογή σε κουνέλια, βρέθηκαν στο δέρμα υψηλότερες τιμές της αντιμυκητιασικής ουσίας από ότι στην κρέμα που δεν περιείχε κορτικοστεροειδές. Αυτό σημαίνει πως παρουσιάζεται μια καθυστέρηση στη διαδερμική απορρόφηση ως συνέπεια της αγγειοσυσταλτικής επίδρασης του κορτικοστεροειδούς.

Ο λόγος της συγκέντρωσης του αντιμυκητιασικού προς το κορτικοστεροειδές στο δέρμα είναι αυξημένος σε σχέση με το λόγο 10:1 που παρατηρείται 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 κερατίνης στιβάδας, λιγότερο από 1% της χορηγούμενης δόσης διείσδυσε στη γενική κυκλοφορία του αίματος, μετά από 4 ωρών 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-σεσημασμένης 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 κερατίνη 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 κερατίνη 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 του Travosol 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 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 του 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 το Travocort.

Οι μελέτες εμβρυοτοξικότητας με το 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 του Travocort. Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών συνοψίζονται στην παράγραφο 4.6 «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 χρωματοσωματικών μεταλλάξεων δεν έδειξαν μεταλλαξιγόνο δράση της νιτρικής ισοκοναζόλης ή της βαλεριανικής διφθοριοκορτολόνης.

Δεν διεξάχθησαν ειδικές μελέτες ογκογένεσης με τη βαλεριανική διφθοριοκορτολόνη ούτε με τη νιτρική ισοκοναζόλη. Με βάση το φαρμακοδυναμικό σχήμα δράσης, την απουσία αποδείξεων για γενετοξική δυνητικότητα, 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 δόσολογίες, μετά από δερματική χορήγηση του 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 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 του

Tranocort στον οφθαλμό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Έκδοχα

Polysorbate 60, sorbitan monostearate, cetostearyl alcohol, heavy liquid paraffin, white soft paraffin, sodium edetate, water purified.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν είναι γνωστές μέχρι σήμερα.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Τα φάρμακα πρέπει να φυλάγονται προσεκτικά, ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος να πέσουν σε παιδικά χέρια.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σωληνάρια των 15 g και 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 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Η κρέμα Tranocort πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο "Δοσολογία και τρόπος χορήγησης" (παράγραφος 4.2).

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

INTENDIS GMBH, GERMANY

MAX-Dohrn –Strasse 10

10589 Βερολίνο, Γερμανία

Τηλ.: +49 30 520075-5

Τοπικός Αντιπρόσωπος για την Ελλάδα:

Bayer Ελλάς ABEE

Σωρού 18-20, 151 25 Μαρούσι

Τηλ.: +30 210 6187500

Τοπικός Αντιπρόσωπος για την Κύπρο:

Novagem Ltd.

Λ.Γιάννου Κρασιδιώτη 185

2234 Λατσιά – Λευκωσία

Τηλ.: +357 22 747800

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Ελλάδα: 27598/19-7-95

Κύπρος: 19603

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2010