

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Travocort, 10 mg/1 mg/g kreem

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g kreemi sisaldab 10 mg isokonasoolnitraati ja 1 mg diflukortoloonvaleraati.
INN. *Isoconazolum, diflucortolonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: tsetostearüülalkohol.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kreem
Valge kuni kollakas läbipaistmatu kreem.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Glükokortikosteroidravi vajavad, tugevate põletikuliste või ekseemilaadsete nahanähtudega kulgevad pindmised seeninfektsioonid: dermatofüütide ja *Candida* poolt põhjustatud naha seeninfektsioonid, Pityriasis versicolor, erütrasm.

Kliiniliselt oluline toimespekter: *Trichophyton (T. rubrum, T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. violaceum), Microsporum canis, Epidermophyton floccosum, Pityrosporum orbiculare (e Malassezia furfur), Corynebacterium minutissimum.*

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis
Kutaanne.

Annustamine
Travocort'i tuleb määrada haigestunud nahapiirkondadele kaks korda päevas.

Travocort-ravi tuleb lõpetada pärast põletikuliste või ekseemilaadsete nahanähtude taandumist, aga siiski hiljemalt kahe nädala möödudes ja jätkata ravikuuri või teha järelravi glükokortikoidi-vaba seenevastase preparaadiga. See kehtib eriti kasutamisel kubeme- ja suguelundite piirkonnas.

Lapsed

Annuse kohandamine ei ole 2-aastaste või vanemate laste ning noorukite puhul vajalik.
Ohutusalsed andmed on piiratud Travocort'i kasutamise kohta alla 2-aastastel lastel.

4.3 Vastunäidustused

Tuberkuloosne või süfiliitiline protsess ravitavas piirkonnas, viirushaigused (nt tuulerõuged, vöötohatis), rosacea, perioraalne dermatiit ja vaksineerimisjärgsed nahareaktsioonid ravitavas nahapiirkonnas.

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bakteriaalsete nahainfektsioonide korral on vajalik täiendav, spetsiifiline ravi.

Kui Travocort'i kasutatakse näol, tuleb vältida selle sattumist silma.

Paiksete glükokortikoidide ulatuslik manustamine suurtele kehapiirkondadele või pikema aja jooksul, eriti oklusiivselt, võib suurendada süsteemsete kõrvaltoimete riski.

Nagu süsteemsete glükokortikoidide puhul võib ka lokaalsete glükokortikoidide kasutamisel tekkida glaukoom (nt pärast suurt annust või kandmisel suurtele nahapiirkondadele pika aja jooksul, oklusiivsete sidumistehnikate korral või määrimisel silmaümbruse nahale).

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaaluda patsiendi silmaarstile suunamist, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja paiksel kasutamisel.

Arst peab patsiente nõustama ravi ajal rakendatavate hügieeninõuete osas.

Kui Travocort kreemi manustatakse genitaalpiirkonnale, võivad kreemis sisalduvad ahiained (vedel parafiin ja valge pehme parafiin) vähendada samaaegselt kasutatavate lateksist barjäärimeetodite (latekskondoomid ja kontratseptiivsed diafragmad) vastupidavust, vähendades seeläbi nende efektiivsust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed isokonasoolnitraadi/diflukortoloonvaleraadi kasutamisest rasedatel.

Loomkatsed (hiirtel, rottidel, küülikutel) on näidanud diflukortoloonvaleraadi reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Üldjuhul tuleb raseduse esimesel trimestril vältida glükokortikoidide sisaldavate paiksete preparaatide kasutamist. Eriti tuleb raseduse ajal vältida suuri nahapiirkondi hõlmavat ja pikemaajalist ravi ning oklusiivsete sidemete kasutamist.

Epidemioloogilised uuringud viitavad suurenenud võimalikule suulaelõhestumuse riskile vastsündinutel, kelle emad said raseduse esimesel trimestril glükokortikoid-ravi.

Rasedate naiste puhul tuleb hoolikalt üle vaadata kliiniline näidustus Travocort-raviks ja võrrelda saadavat kasu võimalike riskidega.

Imetamine

Ei ole teada, kas isokonasoolnitraat/diflukortoloonvaleraat imenduvad rinnapiima. Ei saa välistada ohtu rinnapiima toidul olevale imikule.

Imetavatel emadel ei tohi rakendada ravi rinnadel. Imetamise ajal tuleb vältida suuri nahapiirkondi hõlmavat ja pikemaajalist ravi ning oklusiivsete sidemete kasutamist.

Imetavate naiste puhul tuleb hoolikalt üle vaadata kliiniline näidustus Travocort-raviks ja võrrelda saadavat kasu võimalike riskidega.

Fertiilsus

Prekliiniliste andmete alusel ei ole ohtu fertiilsuse kahjustumisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Travocort'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed olid ärritus ja põletustunne manustamiskohal.

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedused on allpool olevas tabelis määratletud vastavalt MedDRA esinemissageduste konventsioonile: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Esinemissagedus teadmata
Silma kahjustused			Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Manustamiskohal esinev ärritus ja/või põletustunne	Manustamiskohal esinev erüteem ja/või naha kuivus	Pruuritus ja/või villid manustamiskohal
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Striidid	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sarnaselt teistele paikset manustatavatele glükokortikoididele, võib esineda järgmisi lokaalseid kõrvaltoimeid (esinemissagedus teadmata): nahaatroofia, follikuliit manustamiskohal, hüpertihhoos, teleangiiektaasia, perioraalne dermatiit, nahavärvuse muutused, akne ja/või allergilised nahareaktsioonid toime- või abiainetes suhtes. Glükokortikoide sisaldavate preparaatide paiksel manustamisel võib esineda imendumisest tingitud süsteemseid toimeid.

Ei saa välistada kõrvaltoimeid (nt langenud adrenokortikaalne funktsioon, immuunosupressioon) vastündinuil, kelle emad said raseduse või imetamise ajal ulatuslikku või pikaajalist ravi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägeda toksilisuse uuringute tulemused ei viita ühekordsel dermaalsel üleannustamisel (manustamisel suurele nahapinnale imendumist soodustavates tingimustes) või tahtmatu suukaudse manustamise järgselt esinevale mürgistusriskile.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: imidasooli ja triasooli derivaadid, kombinatsioonid.
ATC-kood. D01AC20

Isokonasoolnitraati, mis avaldab väga laiaspektrilist mikroobidevastast toimet, kasutatakse naha pindmiste seennakkuste raviks. See on efektiivne nahaseente, pärmseente, pärmilaadsete seente (sh

mitmevärvilise kliiketendustõve ehk *pityriasis versicolor* 'i tekitaja) ja hallitusseente, samuti *in vitro* tingimustes gram-positiivsete bakterite ja erütrasmi põhjustava mikroorganismi suhtes.

Diflukortoloonvaleraat pärsib põletikuliste ja allergiliste nahaseisundite puhul põletikureaktsiooni ning leevendab subjektiivseid vaevusi nagu sügelemine, põletustunne ja valu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

- Isokonasoolnitraat

Travocort kreemis sisalduv isokonasool imendub nahka kiiresti, saavutades naha sarvkihis ja pärisnahas maksimaalse kontsentratsiooni juba 1 tunni jooksul pärast nahale kandmist. Kõrge kontsentratsioon püsib vähemalt 7 tundi (sarvkihis ligikaudu 3500 µg/ml, vastab 7 mmol/l), epidermise kasvukihis ligikaudu 20 µg/ml (40 µmol/l) ja pärisnahas ligikaudu 3 µg/ml (6 µmol/l). Sarvkihi eemaldamisel enne manustamist, suurenes isokonasooli kontsentratsioon epidermise kasvukihis ligikaudu 2 korda. Ravimi kontsentratsioonid ületasid sarvkihis ja epidermises mitmekordselt enamike oluliste patogeenide (dermatofüüdid, hallitusseened ja pärmseened) minimaalset inhibeerivat ja biotsiidset seentevastast kontsentratsiooni (MIC), samuti saavutati MIC pärisnahas.

Edasises uuringus tuvastati veel nädal pärast kahepäevase manustamise lõpetamist *stratum corneum*'is ja nahakarva folliikulites MIC-ist suurem isokonasoolnitraadi kontsentratsioon. Mõnedel katses osalenud patsientidel oli isokonasoolnitraat määratav isegi 14 päeva pärast viimast manustamist.

Pärast paikset manustamist küülikutele saavutati nahas võrreldes kortikosteroidide mitte-sisaldava preparaadiga suuremad antimükootikumi kontsentratsioonid. Seda tõlgendati isokonasoolnitraadi nahakaudse imendumise aeglustumisena, mis on kortikosteroidide veresooni ahendava toime tulemus.

Antimükootikumi ja kortikosteroidide kontsentratsiooni suhe nahas on kõrgem võrrelduna suhtega 10:1 Travocort kreemis. See viitab, et kortikosteroidid ei kahjusta antimükootikumi tõhusust.

Isokonasooli ei inaktiveerita nahas metaboolselt. Nahakaudsest imendumisest tingitud süsteemne bioasaadavus on madal. Isegi pärast sarvkihi eemaldamist jõudis süsteemsesse vereringesse 4-tunnise kokkupuute jooksul vähem kui 1% manustatud annusest.

Isokonasoolnitraadi metabolismi uurimiseks inimorganismis oli nahakaudsest imendunud aine hulk liiga väike. Seetõttu manustati intravenoosselt 0,5 mg ³H-märgistatud isokonasoolnitraati. Isokonasool metaboliseerub täielikult ja eritub kiirelt.

Kvantitatiivselt kõige olulisemad metaboliidid on 2,4-dikloromandelhape ja 2-(2,6-diklorobensüüloksi)-2-(2,4-diklorofenüül)atseethape. Kolmandik märgistatud ainetest eritus uriiniga ja kaks kolmandikku sapiga. 75% koguannusest eritus 24 tunni jooksul.

- Diflukortoloonvaleraat

Isokonasool ei mõjuta diflukortoloonvaleraadi penetraatsiooni ega nahakaudset imendumist. Diflukortoloonvaleraat penetreerub kiiresti nahka, saavutades sarvkihis kontsentratsiooni 150 µg/ml (= 300 µmol/l) ligikaudu 1 tunni pärast. Selline kontsentratsioon säilib vähemalt 7 tundi. Kortikosteroidi tase sügavamates epidermise kihtides oli ligikaudu 0,15 µg/ml (= 0,3 µmol/l).

Diflukortoloonvaleraat hüdrolüüsitakse osaliselt nahas sama efektiivseks diflukortolooniks. Nahakaudsest imendunud kortikosteroidi osa on väike. 4-tunnise kokkupuute jooksul imendus naha kaudu vähem kui 1% paiksest manustatud Travocort'i annusest.

Süsteemsesse vereringesse sisenedes hüdrolüüsitakse diflukortoloonvaleraat minutite jooksul diflukortolooniks ja vastavaks rasvhappeks. Plasmas on leitud peale diflukortolooni veel 11-keto-diflukortolooni ja kahte metaboliiti. Diflukortoloon ja kõik metaboliidid erituvad plasmast

poolväärtusaegadega vastavalt 4...5 tundi ja ligikaudu 9 tundi (poolväärtusajad pärast intravenooset manustamist) ja väljutuvad uriini ja roojaga vahekorras 75:25.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemse taluvuse uuringutes korduva nahakaudse ja subkutaanse manustamise järgselt oli diflukortoloonvaleraadi toime sarnane tüüpilisele glükokortikoidile. Toimeaine kombinatsiooni korduval manustamisel täheldati vaid glükokortikoididele iseloomulikke toimeid. Nendest tulemustest võib järeldada, et Travocort kreemi kasutamisel kliinilistel näidustustel äärmuslikes tingimustes (nt manustamisel suurele nahapiirkonnale ja/või oklusiivselt), ei ole oodata muid kõrvaltoimeid kui neid, mis on omased glükokortikoididele. Võimalikke koostoimeid isokonasoolnitraadiga ei täheldatud. Isokonasoolnitraadi korduvannustega läbi viidud süsteemse taluvuse uuringute tulemused ei viita, et Travocort-ravi võiks tekitada seenevastasest ravimist põhjustatud süsteemseid toimeid.

Embrüotoksilisuse uuringud Travocort'iga andsid glükokortikoididele iseloomulikud tulemused, st sobivate testsüsteemide rakendamisel kutsutakse esile embrüoletaalne ja/või teratogeenne toime. Selliseid tulemusi silmas pidades tuleb Travocort'i määramisse raseduse ajal suhtuda erilise ettevaatusega. Epidemioloogiliste uuringute tulemuste kokkuvõte on toodud lõigus 4.6.

Reproduktsoonitoksikoloogia uuringud ei näidanud isokonasoolnitraadi piiravat toimet erinevatele reproduktsoonifaasidele. Toimeaine ei näidanud mingit teratogeenset potentsiaali. Kuigi ei ole läbi viidud ühtegi kliinilist kontrolluuringut, ei viita isokonasoolnitraati sisaldavate preparaatide manustamise kogemus raseduse ajal embrüotoksilisele riskile.

Geen-, kromosoom- ja genoommutatsioonide avastamiseks läbi viidud *in vivo* ja *in vitro* uuringud ei viidanud diflukortoloonvaleraadi ega isokonasoolnitraadi mutageensele toimele.

Spetsiifilisi tumorigeensuse uuringuid diflukortoloonvaleraadi ja isokonasoolnitraadiga ei ole läbi viidud. Farmakodünaamilise toime, genotoksilise potentsiaali puudumise, struktuursete omaduste ja kroonilise toksilisuse uuringute tulemuste (ei esinenud proliferatiivseid muutusi) põhjal ei ole alust kahtlustada kummagi toimeaine tumorigeenset potentsiaali. Kuna Travocort'i soovitatud annustes nahakaudsel manustamisel ei saavutata süsteemselt efektiivseid kontsentratsioone, ei mõjuta preparaat eeldatavalt tuumorite teket.

Vastavalt diflukortoloonvaleraadi ning diflukortoloonvaleraadi/isokonasoolnitraadi korduvannuste nahakaudse manustamise lokaalse taluvuse uuringutele, ei põhjusta Travocort-ravi eeldatavalt teisi nahamuutusi peale nende kõrvaltoimete, mis teadaolevalt võivad ilmned a glükokortikoide sisaldavate paiksete preparaatide kasutamisel.

Küüliku silmadel läbi viidud limaskestade taluvuse uuringud näitavad, et Travocort'i tahtmatul silma sattumisel võib esineda kergelt konjunktiivii ärritust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

valge pehme parafiin
vedel parafiin
tsetostearüülalkohol
polüsorbaat 60
sorbitaanstearaat
dinaatriumedetaat
puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Pärast tuubi esmast avamist võib kreemi kasutada 3 kuud.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tuub on valmistatud puhtast alumiiniumist (seest kaetud epoksüresiiniga, polüesterbaasil väliskiht), sulgur-rõngas on valmistatud polüamiid-põhisest kuumsuletavast materjalist. Keeratav kork on valmistatud kõrge tihedusega polüetüleenist.

15 g, 30 g tuub

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

100395

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.02.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2020