

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRACOVOL %1+%0,1 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 gram TRACOVOL, etkin madde olarak 10 mg (%1) izokonazol nitrat ve 1 mg (%0,1) diflukortolon valerat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Setostearil alkol.....60 mg

Disodyum EDTA.....15 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

3. FARMASOTİK FORM

Krem

Homojen görünümlü beyaz renkli krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TRACOVOL, şiddetli iltihabi veya ekzematöz reaksiyonlar ile seyreden derinin yüzeysel mantar enfeksiyonlarının (örneğin ellerde, ayak parmaklarının aralarında, kasıklarda ve genital bölgede) başlangıç ve ara tedavisi için uygundur.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TRACOVOL, günde 2 defa uygulanır. İltihabi ya da ekzematöz belirtilerin kaybolmasını takiben ya da tedavi başlangıcından en geç 2 hafta sonra, TRACOVOL kesilerek, tedaviye glukokortikoid içermeyen anti-fungal bir preparat ile devam edilir. Bu, özellikle kasık ve genital bölgeler için geçerlidir.

Uygulama şekli:

Hastalıklı deri bölgesine haricen sürülerek uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Topikal kortikosteroidlerin yüksek potent, uzun süre, geniş yüzey alanlarında, oklüzyon altında kullanımı veya eşlik eden karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması ile sistemik absorpsiyonu takiben geriye dönüşümlü hipotalamik pituitar adrenal (HPA) eksen baskılanması meydana gelir.

Pediyatrik popülasyon:

TRACOVOL 2 yaşında veya daha büyük çocuklara ve adolesanlara uygulandığında doz ayarlamaları gerekli değildir.

İzokonazol nitrat ve diflukortolon valerat kombinasyonunun 2 yaşından küçük çocuklarda güvenliği ile ilgili sadece kısıtlı veri mevcuttur.

Sistemik absorpsiyonunun ve yan etkilerinin artma riski nedeniyle çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Tedavi alanında tüberküloz veya frengi bulunduğu; virozlarda (örn. varicella, herpes zoster), rozasea, perioral dermatit ve tedavi edilecek bölgede aşı sonrası cilt reaksiyonları olduğunda kontrendikedir.

Bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bakterilerle enfekte olmuş cilt hastalıklarında kullanılırken spesifik ek bir tedavi gerekmektedir.

Topikal glukokortikoidlerin özellikle kapalı pansuman koşullarında, uzun süreli veya geniş bir alana yoğun olarak uygulanmaları sistemik yan etki riskini artırabilir.

Yüze, kasık bölgesine veya koltukaltlarına uygulanması ve çocuklarda kullanımı sırasında yan etkilerinin artma riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, çocuklarda sistemik absorpsiyondaki artış göz önünde bulundurulmalıdır.

Yüze uygulamalarda, TRACOVOL'un göze kaçmamasına dikkat edilmelidir.

Sistemik glukokortikoidlerde olduğu gibi, lokal glukokortikoidlerin kullanılması ile de (örn. uzun süre yüksek doz veya geniş bir alana tatbik edilmeleri, kapalı pansuman veya göz çevresindeki deriye uygulanmaları sonucu) glokom gelişebilir.

İzokonazol ile mikonazol, ekonazol ve tiokonazole çapraz rezistans görülmüştür.

TRACOVOL, genital bölgelere uygulanırsa, yardımcı maddeler sıvı parafin ve yumuşak parafin kondom ve diyaframlar gibi önleyici yöntemlerde kullanılan lateks ürünlerin etkinliklerini düşüren hasara neden olabilir.

TRACOVOL'un içeriğinde setostearil alkol bulunmaktadır. Setostearil alkol deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatite) sebebiyet verebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İzokonazol nitrat ve diflukortolon valeratın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Glukokortikoidler, hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Klinik öncesi veriler doğurganlıkta hiçbir risk göstermemiştir.

TRACOVOL, genital bölgelere uygulanırsa, yardımcı maddeler sıvı parafin ve yumuşak parafin kondom ve diyaframlar gibi önleyici yöntemlerde kullanılan lateks ürünlerin etkinliklerini düşüren hasara neden olabilir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda izokonazol nitrat ve diflukortolon valerat kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. Hayvanlardaki (fare, sıçan ve tavşanlar) çalışmalar diflukortolon valerat için üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Genel olarak, gebeliğin ilk üç ayı sırasında glukokortikoid içeren topikal preparatların kullanımından kaçınılmalıdır. Özellikle, gebelik sırasında büyük tedavi alanlarında, uzatılmış kullanım veya kapatıcı sargılardan kaçınılmalıdır.

İzokonazol nitrat ve diflukortolon valerat kombinasyonun epidemiyolojik çalışmaları, gebeliğin ilk üç aylık döneminde glukokortikoidler ile tedavi edilen kadınların yeni doğan bebeklerinde artan oral yarık riski olabileceğini ileri sürmektedir.

TRACOVOL ile tedavi için klinik endikasyon dikkatle gözden geçirilmeli ve gebe kadınlarda risklere karşı yararlar değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

İzokonazol nitrat ve diflukortolon valeratın anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Emzirilen çocuklara yönelik risk göz ardı edilemez.

TRACOVOL ile tedavinin klinik endikasyonu süt veren kadınlarda dikkatle gözden geçirilip, yarar ve riskleri bakımından özenle tartılmalıdır.

Emziren kadınların göğüslerine tatbik edilmemelidir. Emzirme sırasında büyük tedavi alanlarında, uzatılmış kullanım veya kapatıcı sargılardan kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Klinik öncesi veriler doğurganlıkta hiçbir risk göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRACOVOL'un araç veya makine kullanma becerisini etkilediđini gösteren hiçbir veri yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda, uygulama bölgesinde en çok gözlenen advers reaksiyonlar tahriş ve uygulama bölgesinde yanmadır.

Klinik çalışmalarda gözlemlenen yan etkilerin görülme sıklığı MedDRA sınıflandırmasına göre aşağıda liste halinde sunulmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Deri ve deri altı doku bozuklukları:

Yaygın olmayan: Stria

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar

Yaygın: Uygulama bölgesinde tahriş ve yanma

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde eritem ve kuruluk

Bilinmiyor: Uygulama bölgesinde kaşıntı ve veziküller

Topikal uygulama için olan diğer glukokortikoidler ile olduğu gibi, aşağıdaki advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir (sıklığı bilinmiyor): Cilt atrofisi, uygulama bölgesi folikülit, hipertrikoz, telanjiektazi, perioral dermatit, cilt renk değişimi, akne ve/veya formülasyondaki maddelerin herhangi birine karşı alerjik cilt reaksiyonları. Glukokortikoid içeren preparatlar uygulandığında, absorpsiyona bağlı sistemik etkiler ortaya çıkabilir.

TRACOVOL kadında gebelik veya süt verme döneminde uzun süre veya geniş alanlarda uygulandığında, yenidoğanlarda da bazı advers reaksiyonların oluşması mümkündür (örneğin, böbreküstü bezi fonksiyonlarında azalma, immüsupresyon).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Topikal glukokortikoidlerin yüksek potent, uzun süre, geniş yüzey alanlarında, oklüzyon altında kullanımı veya eşlik eden karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması ile sistemik absorpsiyonu takiben geriye dönüşümlü hipotalamik pituitar adrenal (HPA) eksen baskılanması meydana gelir.

Pediyatrik popülasyon:

TRACOVOL 2 yaşında veya daha büyük çocuklara ve adolesanlara uygulandığında doz ayarlamaları gerekli değildir.

İzokonazol nitrat ve diflukortolon valerat kombinasyonunun 2 yaşından küçük çocuklarda güvenliği ile ilgili sadece kısıtlı veri mevcuttur.

Sistemik absorpsiyonunun ve yan etkilerinin artma riski nedeniyle çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Akut toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, deriye bir defalık aşırı dozun uygulanmasını (emilime elverişli şartlarda geniş bir yüzeye uygulama) veya yanlışlıkla ağızdan alınmasını takiben bir risk beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: İmidazol ve Triazol türevleri

ATC kodu: D01AC20

İzokonazol nitrat derinin yüzeysel mantar hastalıklarının tedavisi için kullanılır. Çok geniş spektrumlu bir antimikrobiyal etkinliğe sahiptir. Dermatofitlere, maya ve maya benzeri mantarlara (*Pityriasis versicolor*'a neden olan organizmalar da dahil), küf mantarlarına olduğu gibi ayrıca *in vitro* gram-pozitif bakterilere ve *Erythrasma*'ya neden olan organizmalara karşı da etkilidir.

Diflukortolon valerat derinin iltihabi ve alerjik durumlarında iltihabı önler ve kaşıntı, yanma veya ağrı gibi subjektif şikayetleri hafifletir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İzokonazol nitrat:

Emilim:

İzokonazol nitrat cilde hızla penetre olur ve uygulamadan 1 saat sonra canlı deride ve boynuzsu tabakada maksimal etkin madde konsantrasyonuna ulaşılır.

İzokonazol nitrat deride metabolik olarak aktive olmaz. Perkütan absorpsiyon sonucu sistemik yüklenme çok azdır. Boynuzsu tabaka uzaklaştırıldıktan sonra yapılan 4 saatlik uygulama süresince dahi uygulanan dozun %1'inden daha azı sistemik dolaşıma geçmiştir.

Biyotransformasyon:

Miktarsal açıdan en önemli metabolitler olarak 2,4-dikloromandelik asit ve 2-(2,6-diklorobenziloksi)-2-(2,4-diklorofenil)-asetik asit gösterilmiştir. İzokonazol, deride metabolizasyon sonucu inaktive edilmemektedir.

Eliminasyon:

İzokonazol nitratin vücuttaki akıbetini takip etme açısından, perkütan olarak absorbe edilen miktar yeterli değildir. Bunun için 0,5 mg ³H işaretli izokonazol nitrat intravenöz olarak enjekte edilmiş ve izokonazolün tamamen metabolize ve hızla elimine edildiği görülmüştür. İşaretli maddenin 1/3'ü idrar, 2/3'ü safra ile atılır. Total dozun %75'i 24 saat içinde itrah edilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan duruma ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

Diflukortolon valerat:

Emilim:

İzokonazol, diflukortolon valeratın penetrasyonunu ve perkütan absorpsiyonunu etkilemez. Perkütan olarak absorbe edilen kortikosteroid miktarı düşüktür. 4 saat süren uygulamada topikal uygulanan izokonazol nitrat ve diflukortolon valerat kombinasyonunun %1'inden azı perkütan olarak absorbe edilmiştir.

Dağılım:

Diflukortolon valerat bir saat içinde boynuzsu tabakada yaklaşık 150 µg/ml (=300 µmol/l) seviyelerine ulaşarak cilde hızla penetre olur. Bu etkin madde seviyeleri en az 7 saat devam eder. Derin epidermal tabakada kortikosteroid seviyeleri 0,15 µg/ml (=0,3 µmol/l) kadardır.

Biyotransformasyon:

Diflukortolon valerat ciltte kısmen hidrolize olarak aynı etkinliğe sahip diflukortolona dönüşür. Sistemik dolaşıma giren diflukortolon valerat dakikalar içinde diflukortolon ve ilgili yağ asidine hidrolize edilir. Plazmada diflukortolonun yanı sıra 11-keto-diflukortolon ve iki ayrı metaboliti daha belirlenmiştir.

Eliminasyon:

Diflukortolon plazmadan 4-5 saatlik, metabolitleri ise yaklaşık 9 saatlik yarılanma ömrü ile elimine edilir (i.v. enjeksiyon sonrası yarılanma süreleri) ve %75'i idrar, %25'i dışkı ile atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan duruma ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

İzokonazol nitrat/ diflukortolon valerat kombinasyonunun tavşanlara topikal olarak uygulanmasından sonra deride kortikosteroid içermeyen preparata göre daha yüksek

antimikotik düzeyleri elde edilmiştir. Bu durum kortikosteroidin vazokonstriktif etkisi sonucu perkütan absorpsiyonun gecikmesi olarak değerlendirilmiştir.

Derideki antimikotik ve kortikosteroid konsantrasyonları izokonazol nitrat/ diflukortolon valerat kombinasyonunda bulunan 10/1 oranından daha yüksek oranda gözlenmiştir, bu da antimikotik etkinliğinin kortikosteroid tarafından bozulmadığını göstermektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan dermal ve subkütan uygulamaları takiben yapılan sistemik tolerans çalışmalarında diflukortolon valeratın etkisi, tipik glukokortikoidlerle aynıdır. Aktif madde kombinasyonunun tekrarlanan dermal uygulamasını takiben, sadece tipik glukokortikoid etkileri gözlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak, geniş alanlara uygulama ve/veya oklüzyon tedavisi gibi aşırı koşullarda bile izokonazol nitrat/ diflukortolon valerat kombinasyonunun terapötik kullanımını takiben, tipik glukokortikoid yan etkileri dışında başka bir yan etki beklenmez. İzokonazol nitratla muhtemel bir etkileşim yoktur.

Tekrarlanan doz sistemik tolerans çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, izokonazol nitrat/ diflukortolon valerat kombinasyonu ile tedavi sırasında sistemik antimikotik bir etki görülmesi beklenmemektedir.

İzokonazol nitrat ve diflukortolon valerat kombinasyonu ile yapılan embriyotoksisite çalışmaları, glukokortikoidler için tipik olan sonuçları vermiştir, yani uygun test sistemi embriyoletal ve/veya teratojenik etkileri göstermiştir.

Bu bulgular ışığında TRACOVOL'ün gebelik esnasında reçetelenmesi özel dikkat gerektirmektedir.

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları "4.6 Gebelik ve laktasyon" başlıklı bölümde özetlenmiştir.

Üreme toksisitesini değerlendirmek için yürütülen spesifik çalışmalarda, izokonazol nitrat, üreme siklusunun hiçbir fazında herhangi bir yan etkiye yol açmamıştır. Özellikle, etkin madde teratojenik potansiyel göstermemiştir. Kontrollü klinik çalışma yapılmadığı halde, hamilelik sırasında izokonazol nitrat içeren preparatların kullanılmasına ilişkin deneyimler, embriyotoksik etki riski olmadığını göstermiştir.

Gen, kromozom ve genom mutasyonlarının araştırılması ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* deneylerde, diflukortolon valerat ve izokonazol nitratın mutajenik potansiyellerine dair bir veriye rastlanmamıştır.

Diflukortolon valerat ve izokonazol nitratla spesifik tümörijenisite çalışması yapılmamıştır. Farmakodinamik etki modeline, genotoksik potansiyele dair kanıt olmamasına, yapısal özelliklerine ve kronik toksisite testlerinin sonuçlarına (proliferatif değişikliklere dair belirti

yok) bakıldığında, her iki etkin maddenin de tümörjenik potansiyeli olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

İzokonazol nitrat/diflukortolon valerat kombinasyonunun dermal uygulamasında sistemik etkili dozlara ulaşılmadığından, tümör oluşumunda etkisinin olması beklenmez.

Diflukortolon valeratın yalnız ve izokonazol nitratla kombine halde, tekrarlanan dermal uygulamalarıyla, yapılan lokal tolerans çalışmalarından alınan sonuçlara göre, izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kombinasyonu ile tedavisi sırasında, glukokortikoidler için bilinen yan etkiler dışında, deride bir değişiklik olması beklenmez.

Tavşan gözünde yürütülen mukozal tolerans araştırma sonuçları gözün kazara izokonazol nitrat ve diflukortolon valerat kombinasyonu ile kontaminasyonunda, hafif konjonktival iritasyon görülebileceğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat (Tween) 60

Sorbitan monostearat

Setostearil alkol

Parafin likit

Disodyum EDTA

Beyaz vazelin

Deiyonize su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağzı çevirmeli, beyaz HDPE kapak ile kapatılmış Al tüp, 15g.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. 34303 No:1

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2017/154

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ