

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA TRAVAZOL

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g kreme sadrži 10mg (1%) izokonazol nitrata i 1mg (0,1%) diflukortolon valerata

Pomoćna tvar sa poznatim efektom: cetostearilni alkohol

Za kompletnu listu pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.

Bijela homogena krema.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Početno ili privremeno liječenje površinskih gljivičnih infekcija kože praćenih jakim upalnim ili ekcematoznim promjenama na koži, npr. u predjelu dlanova, između nožnih prstiju te u predjelu prepona i genitalija.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Dermalna primjena.

TRAVAZOL treba nanositi dva puta dnevno na oboljela područja kože.

Liječenje TRAVAZOL kremom mora se završiti nakon povlačenja upalnih ili ekcematoznih promjena na koži, ili najkasnije nakon dvije sedmice, te nastaviti liječenje anti-gljivičnim preparatom bez glukokortikoida. To se posebice odnosi na primjenu u predjelu prepona i genitalija.

#### *Pedijatrijska populacija*

Prilagodba doze nije potrebna kada se TRAVAZOL krema primjenjuje kod djece u dobi od 2 godine i starijih, te adolescenata.

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti TRAVAZOL kreme kod djece mlađe od 2 godine (vidjeti dio 5.1).

#### 4.3 Kontraindikacije

Tuberkulozne ili sifilitične promjene u području koje se liječi; virusne bolesti (npr. vodene kozice, herpes zoster), rosacea, perioralni dermatitis te postvakcinalne kožne reakcije u području koje se liječi.

Preosjetljivost na aktivne tvari ili neku od pomoćnih tvari.

Općenito, TRAVAZOL treba koristiti bez okluzije.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Potrebna je specifična dodatna terapija u slučaju bakterijskih infekcija kože.

Ne smije se dopustiti da TRAVAZOL krema dođe u kontakt sa očima kada se primjenjuje na licu.

Pri sistemskoj i topikalnoj upotrebi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ukoliko bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne upotrebe kortikosteroida.

Opsežna primjena lokalnih glukokortikoida na velikim površinama tijela ili tokom produženog vremenskog perioda, posebno pod okluzijom, može povećati rizik od nastanka sistemskih nuspojava.

Kao što je poznato za sistemske glukokortikoide, moguć je razvoj glaukoma i kod njihove lokalne primjene (npr. nakon primjene velikih doza ili opsežne primjene tokom produženog perioda, okluzivnih metoda liječenja ili nakon primjene na koži oko očiju).

Ljekari moraju savjetovati bolesnike o provođenju higijenskih mjera za vrijeme liječenja.

Ukoliko se TRAVAZOL primjenjuje u genitalnom području, pomoćne tvari tekući i mekani parafin mogu uzrokovati oštećenje proizvoda od lateksa koji se koriste kao barijerne metode kontracepcije, kao što su kondomi i dijafragma, smanjujući time njihovu učinkovitost.

Ovaj lijek sadrži cetostearilni alkohol koji može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. Kontaktni dermatitis).

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni izokonazol nitrata/diflukortolon valerata kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama (miševi, pacovi i zečevi) pokazala su reprodukciju toksičnost diflukortolon valerata. Primjena TRAVAZOL kreme se mora izbjegavati za vrijeme prvog trimestra trudnoće. Posebno, liječenje velikih područja, produžena primjena ili primjena okluzivnih zavoja moraju se izbjegavati tokom trudnoće.

Epidemiološka ispitivanja upućuju na mogućnost povećanog rizika od orofacijalnog rascjepa u novorođenčadi čije su majke bile liječene glukokortikoidima u prvom trimestru trudnoće.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se izokonazol nitrat/diflukortolon valerat u majčino mlijeko. Rizik za dijete koje doji ne može se isključiti.

Dojilje ne smiju primjenjivati lijek na dojka. Liječenje velikih područja, produžena primjena ili primjena okluzivnih zavoja moraju se izbjegavati za vrijeme dojenja.

Kod dojilja se mora pažljivo procijeniti klinička indikacija za liječenje TRAVAZOL kremom, te se mora ocijeniti korist naspram rizika.

##### Plodnost

Neklinički podaci nisu ukazali na bilo kakav rizik za plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

TRAVAZOL krema ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Neželjena djelovanja

U kliničkim ispitivanjima, najčešće najčešća uočena neželjena djelovanja uključuju iritaciju i žarenje na mjestu primjene.

Učestalost neželjenih djelovanja uočeni u kliničkim ispitivanjima, navedeni u donjoj tablici, definirana ju prema MedDRA prikazu učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacije organskih sistema	Često	Manje često	Učestalost nepoznata
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Mjesto primjene: - iritacija - žarenje	Mjesto primjene: - eritem - suhoća	Mjesto primjene: - svrbež - mjehurići
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		- strije na koži	
Poremećaji oka		-	zamagljen vid (vidjeti odjeljak 4.4)

Kao i kod drugih glukokortikoida za lokalnu primjenu, mogu se pojaviti sljedeća neželjena djelovanja (nepoznate učestalosti): atrofija kože, folikulitis na mjestu primjene, hipertrichoza, teleangiectazije, perioralni dermatitis, diskoloracija kože, akne i/ili alergijske reakcije kože na bilo koji sastojak lijeka. Sistemski učinci zbog apsorpcije mogu se pojaviti kad se primjenjuju lokalni pripravci koji sadrže glukokortikoide.

Neželjena djelovanja se ne mogu isključiti u novorođenčadi čije su majke za vrijeme trudnoće ili dojenja bile liječene znatnim dozama ili tokom produženog razdoblja (npr. smanjena adrenokortikoidna funkcija, imunosupresija).

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji ALMBIH, za Farmakovigilansu, ili putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

#### 4.9 Predoziranje

Rezultati ispitivanja akutne toksičnosti ne ukazuju da postoji rizik od akutne intoksikacije nakon jedne dermalne predozirane primjene (primjena na velikoj površini kože pri uvjetima povoljnim za apsorpciju) ili nenamjernog oralnog uzimanja.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

**Farmakoterapijska skupina:** Derivati imidazola i triazola

**ATC oznaka:** D01AC20

Izokonazol nitrat se primjenjuje u liječenju površinskih gljivičnih bolesti kože. Pokazuje vrlo širok raspon antimikrobnog djelovanja. Učinkovit je protiv dermatofita i kvasaca, gljiva nalik kvascima (uključujući uzročnika pityriasis versicolor), te plijesni, kao i protiv gram pozitivnih bakterija *in-vitro*, te protiv uzročnika eritrazme.

Diflukortolon valerat zaustavlja upalu pri upalnim i alergijskim stanjima kože, te ublažava subjektivne tegobe kao što su svrbež, žarenje i bol.

Iskustvo primjene izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kreme u pedijatrijskoj populaciji je navedeno u tabeli ispod. 195 pedijatrijskih ispitanika u dobi < 18 godina bilo je uključeno u 6 kliničkih ispitivanja (4 randomizirana, dvostruko slijepa multicentrična komparativna te 2 nekontrolirana otvorena ispitivanja). Distribucija po dobnim skupinama i rezultati učinkovitosti navedeni su u tablici ispod.

Dojenčad (1-23 mjeseca) n (%)	Djeca (2 ≤ - <12 godina) n (%)	Adolosceni (12 ≤ - <18 godina) n (%)	Ukupno n (%)	Dob (godine)*	
				Prosječno	Medijan
20 (10.3)	41 (21.0)	134 (68.7)	195 (100) (90 ženskih osoba / 102 muških osoba / 3 nedostaje)	11.9	14

Učinkovitost**				
11 (55.0)	25 (60.9)	88 (67.2)	124 (63.6)	Vrlo dobro (povlačenje)
4 (20.0)	13 (31.7)	35 (26.7)	52 (26.7)	Dobro
2 (10.0)	1 (2.5)	5 (3.8)	8 (4.1)	Umjereno
3 (15.0)	2 (4.9)	3 (2.3)	8 (4.1)	Slabo

\*Definicija dobnih skupina prema ICH E11 \*\*Nedostajala je stopa učinkovitosti za tri bolesnika

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

### Izokonazol nitrat:

Izokonazol iz TRAVAZOL kreme prodire brzo u ljudsku kožu i doseže maksimum koncentracije lijeka u rožnatom sloju, te u koži, već 1 sat nakon primjene. Visoke koncentracije održavale su se najmanje 7 sati (rožnati sloj: otprilike 3500 µg/ml (što odgovara 7 mmol/l), epidermis otprilike 20 µg/ml (40 µmol/l), dermis otprilike 3 µg/ml (6 µmol/l)). Uklanjanjem rožnatog sloja prije primjene povisile su se koncentracije u koži otprilike 2 puta. Koncentracije lijeka u rožnatom sloju i epidermisu prelaze minimalnu inhibitornu i biocidnu antimikotičku koncentraciju (MIC) većine važnih patogena (dermatofita, plijesni i kvasaca) nekoliko puta i dostižu MIC vrijednosti u dermisu.

U dodatnom ispitivanju, izokonazol nitrat može se još otkriti iznad MIC-a u stratum corneum i u folikulima dlaka jednu sedmicu nakon završetka razdoblja dvosedmične primjene. Kod nekih osoba, izokonazol nitrat se može otkriti čak 14 dana nakon zadnje primjene.

Nakon lokalne primjene kod zečeva, u koži su postignute više koncentracije antimikotika nego u usporedbi s pripravcima koji ne sadržavaju kortikosteroide. To se može objasniti usporavanjem perkutane apsorpcije izokonazol nitrata, što je posljedica vazokonstriktivnog utjecaja kortikosteroida. Nadalje, odnos koncentracije antimikotika i kortikosteroida u koži povećan je u usporedbi s onim koji se nalazi u izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kremi (10: ), što pokazuje da antimikotička učinkovitost nije smanjena djelovanjem kortikosteroida.

Izokonazol se metabolički ne inaktivira u koži. Sistemsko je opterećenje zbog perkutane apsorpcije nisko. Čak i nakon uklanjanja rožnatoga sloja kože manje od 1 % primijenjene doze dostiglo je sistemski krvotok unutar 4 sata od vremena izlaganja.

Perkutano apsorbiran udio je bio prenizak da bi se ispitala sudbina izokonazol nitrata u ljudskom organizmu. Zbog toga je 0,5 mg izokonazolnitrata označenog sa <sup>3</sup>H injicirano intravenski. Izokonazol se potpuno metabolizirao i brzo eliminirao.

2,4-diklorobademova kiselina i 2-(2,6-diklorobenziloksi)-2-(2,4-diklorofenil)-octena kiselina označeni su kao kvantitativno najvažniji metaboliti. Trecina označenih supstanci izlučena je putem urina, a dvije trecine putem žuči. 75 % potpune doze izlučeno je već unutar 24 sata.

### Diflukortolon valerat:

Izokonazol ne utječe na prodiranje i perkutanu apsorpciju diflukortolon valerata. Diflukortolon valerat brzo prodire u kožu te je njegova razina nakon 1 sat u rožnatom sloju kože otprilike 150 µg/ml (=300 µmol/L). Ta se razina zadržava najmanje 7 sati. Razine kortikosteroida u dubljim slojevima epiderme bile su otprilike 0,15 µg/ml (= 0,3 µmol/L).

Diflukortolon-valerat djelomično se hidrolizira u koži u jednako djelotvoran diflukortolon. Dio kortikosteroida koji se perkutano apsorbira nizak je. Unutar 4 sata od vremena izlaganja manje od 1 % doze lokalno primijenjene doze izokonazol nitrat/diflukortolon valeratkreme se perkutano apsorbiralo. Ulaskom u sistemski krvotok diflukortolon-valerat hidrolizira se unutar nekoliko minuta u diflukortolon, te u pripadajuće masne kiseline. Osim diflukortolona, 11-keto-diflukortolon i još dva daljnja metabolita otkriveni su u plazmi. Diflukortolon, odnosno svi metaboliti eliminiraju se iz plazme s poluvremenom života od 4 do 5 sati, odnosno otprilike 9 sati (poluvremena života nakon i.v. injekcije), te se izlučuju u odnosu 75:25 putem urina i stolice.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima sistemske tolerancije nakon ponovljenog dermalnog i subkutanog davanja, efekat diflukortolona valerata bio je efekat tipičnog glukokortikoida. Nakon višekratne dermalne primjene kombinacije aktivne tvari, uočeni su samo oni učinci koji su tipični za glukokortikoide. Iz ovih rezultata se može zaključiti da se neželjeni efekti osim onih koji su tipični za glukokortikoide mogu očekivati nakon terapijske primjene izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kreme u ekstremnim uvjetima kao što je primjena na velikim površinama i/ili okluzija. Nije bilo indikacija za moguću interakciju sa izokonazol nitratom. Rezultati ispitivanja sistemske tolerancije ponovljene doze izokonazol nitrata ne ukazuju na to da se sistemski efekti antimikotika moraju očekivati u okviru terapije sa izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kremom.

Ispitivanja embriotoksičnosti sa Travazol kremom dovela su do rezultata koji su tipični za glukokortikoide, tj. embrioletalni i / ili teratogeni efekti su indukovani u odgovarajućem test sistemu. S obzirom na ove nalaze, posebnu pažnju treba posvetiti propisivanju izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kremetokom trudnoće. Rezultati epidemioloških ispitivanja su sažeti u odjeljku "4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje".

U seriji posebnih ispitivanja reproduktivne toksičnosti, izokonazol nije pokazao nikakve negativne efekte na bilo koju fazu reproduktivnog ciklusa. Posebno, aktivni sastojak nije pokazao teratogeni potencijal. Iako nisu sprovedene kontrolisane kliničke studije, iskustvo u primjeni preparata koji sadrže izokonazol nitrat tokom trudnoće ne ukazuje na rizik od embriotoksičnih efekata.

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja za detekciju mutacija gena, hromozoma i genoma nisu dali nikakve indikacije za mutageni potencijal diflukortolona valerata ili izokonazol nitrata.

Posebna ispitivanja tumorogenosti nisu sprovedene sa diflukortolon valeratom niti sa izokonazol nitratom. Na osnovu farmakodinamičkog obrasca djelovanja, nedostatka dokaza o genotoksičnom potencijalu, strukturnih svojstava i rezultata testova kronične toksičnosti (nema indikacija proliferativnih promjena), ne postoji sumnja na tumorigeni potencijal bilo koje od aktivnih tvari. Budući da sistemski efikasne imunosupresivne doze neće biti postignute nakon dermalne primjene izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kremeako se koristi prema uputama, ne bi trebalo očekivati nikakav utjecaj na pojavu tumora.

Prema rezultatima lokalnih ispitivanja tolerancije nakon ponovljenog dermalnog davanja diflukortolona valerata samog i u kombinaciji sa izokonazol nitratom, pri liječenju izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kremom se ne očekuju dodatne dermalne promjene osim neželjenih pojava koje su već poznate za topikalne preparate koji sadrže glukokortikoide.

Rezultati ispitivanja tolerancije sluznice na oku zečeva pokazuju da se može očekivati blagi razdražujući učinak na konjunktivu nakon nenamjerne kontaminacije očiju s izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kremom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih tvari**

Mineralno ulje No.6 (tečni parafin)  
Tween 60 (Polysorbate 60)  
Natrijum EDTA  
Vazelin  
Lanetta O (Cetostearil alkohol)  
Arlacel 60 (Sorbitan stearat)  
Pročišćena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok trajanja**

60 mjeseci

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja**

15 grama kreme u lakiranoj aluminijskoj tubi s HDPE zatvaračem u kartonskoj kutiji.

### **6.6 Uputstvo za korištenje i rukovanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **6.7 Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje na ljekarski recept

### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

Bilim Ilac Sanayii Ve Ticaret A.S.  
Kaptanpasa Mahallesi, Zincirlikuyu Cad. No: 184  
34440 Beyoglu - Istanbul/ Turska

### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Bilim Ilac Sanayi Ve Ticaret A.S.  
Gebze Organize Sanayi Bolgesi  
1900 sokak, No:1904  
41480 Gebze-Kocaeli/ Turska

### **NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

"TUZLA-FARM" d.o.o. Tuzla  
Rudarska 71, 75 000 Tuzla  
Bosna i Hercegovina

### **BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-5621/19 od 04.03.2020.

### **Datum revizije teksta:**

05.06.2024.