

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

UNIKORT

10 mg/g + 1 mg/g krema

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance: cetostearilni alkohol - 70 mg/g

Za cijeli popis pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 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 šaka, između nožnih prstiju te u predjelu prepona i genitalija.

4.2 Doziranje i način primjene

Za dermalnu primjenu.

UNIKORT kremu treba primijeniti dva puta dnevno na oboljela područja kože.

Liječenje UNIKORT kremom se mora prekinuti nakon povlačenja upalnih ili ekcematoznih promjena na koži ili najkasnije nakon dvije sedmice, te nastaviti liječenje antimikoticima koji ne sadrže glukokortikoide. To se posebno odnosi na primjenu u predjelu prepona i genitalija.

Pedijatrijska populacija

Prilagođavanje doze nije potrebno kada se UNIKORT primjenjuje kod djece uzrasta 2 godine i starije, te kod adolescenata.

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti primjene diflukortolon valerata/izokonazol nitrat kreme kod djece mlađe od 2 godine, za više informacija vidjeti poglavlje 5.1.

4.3 Kontraindikacije

Primjena je kontraindicirana kod tuberkuloznih ili sifilisnih procesa u području primjene, virusnih bolesti (npr. vodene kozice, herpes zoster), rosacea, perioralni dermatitis te postvakcinacijske kožne reakcije u području koje se liječi.

Preosjetljivost na aktivne supstance ili bilo koji pomoćnu supstancu lijeka.

Općenito, UNIKORT se treba primjenjivati bez okluzije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Potrebna je specifična dodatna terapija u slučaju bakterijskih infekcija kože.

Ne smije se dopustiti da UNIKORT dođe u kontakt s očima kada se primjenjuje na licu. Kod sistemske i lokalne primjene kortikosteroida može doći do poremećaja vida. Ako su kod bolesnika prisutni simptomi poput zamagljenog vida ili drugih poremećaja vida, treba razmotriti upućivanje bolesnika oftalmologu radi procjene mogućih uzroka koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti poput centralne serozne korioretinopatije (CSCR-central serous chorioretinopathy) koja je prijavljena nakon primjene sistemskih i lokalnih kortikosteroida.

Prekomjerna primjena lokalnih glukokortikoida na velikim površinama tijela ili tokom dužeg perioda, naročito ispod okluzije, može povećati rizik od nastanka sistemskih neželjenih djelovanja. Kao što je poznato kod sistemskih glukokortikoida, glaukom može nastati i kod primjene lokalnih glukokortikoida (npr. nakon primjene velikih doza ili prekomjerne primjene duži period, okluzivnih metoda liječenja ili nakon primjene na koži oko očiju).

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

Ako se UNIKORT primjenjuje u genitalnom području, pomoćne supstance tečni i čvrsti parafin mogu oštetiti proizvode od lateksa koji se koriste kao preventivne metode kontracepcije, kao što su prezervativi i dijafragme, što umanjuje njihovu učinkovitost.

Cetostearilni alkohol u UNIKORT-u može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ispitivanja na životinjama (miševima, štakorima i zečevima) su pokazala reproduktivnu toksičnost diflukortolon valerata.

Treba izbjegavati primjenu UNIKORT kreme tokom prvog tromjesečja trudnoće.

Tokom cijele trudnoće posebno treba izbjegavati primjenu na velikim površinama tijela, tokom dužeg perioda ili ispod okluzivnih zavoja.

Epidemiološka ispitivanja upućuju na mogućnost povećanog rizika od orofacijalnog rascjepa kod novorođenčadi čije su majke liječene glukokortikoidima tokom prvog trimestra trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se izokonazol nitrat/diflukortolon valerat izlučuju u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Dojilje ne smiju primjenjivati lijek na dojka. Tokom dojenja treba izbjegavati primjenu na velikim površinama tijela, tokom dužeg perioda ili ispod okluzivnih zavoja.

Kod dojilja se mora pažljivo procijeniti klinička indikacija za liječenje UNIKORT-om, te se mora procijeniti korist naspram rizika.

Plodnost

Neklinički podaci nisu ukazali na bilo kakav rizik za plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

Kod pacijenata liječenih UNIKORT-om nisu primijećeni efekti na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

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

Učestalost neželjenih djelovanja uočenih u kliničkim ispitivanjima i navedenih u tabeli ispod, definisana je prema MedDRA konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacije organskih sistema	Često	Manje često	Učestalost nepoznata
Opšti 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			zamućen vid (vidjeti poglavlje 4.4)

Kao i kod drugih glukokortikoida za lokalnu primjenu, mogu se pojaviti sljedeća lokalna neželjena djelovanja (nepoznate učestalosti): atrofija kože, folikulitis na mjestu primjene, hipertrichoza, teleangiektazije, perioralni dermatitis, diskoloracija kože, akne i/ili alergijske kožne reakcije na bilo koji sastojak lijeka. Kada se primjenjuju lokalni preparati koji sadrže glukokortikoide, usljed apsorpcije se mogu se pojaviti sistemski neželjeni efekti.

Neželjeni efekti se ne mogu isključiti kod novorođenčadi čije su majke za vrijeme trudnoće ili dojenja bile liječene prevelikim dozama ili tokom dužeg perioda (npr. smanjena adrenokortikoidna funkcija, imunosupresija).

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove I medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: 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 uslovima povoljnim za apsorpciju) ili nenamjernog oralnog uzimanja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antimikotici za lokalnu primjenu, derivati imidazola i triazola
ATC kod: D01AC20

Izokonazol nitrat se primjenjuje u liječenju površinskih gljivičnih oboljenja kože. Pokazuje vrlo širok raspon antimikrobnog djelovanja. Djelotvoran je protiv dermatofita i kvasaca, gljivica nalik kvascu (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 procesima kože i ublažava subjektivne tegobe poput svrbeži, žarenja i boli.

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 i 2 nekontrolisana ispitivanja otvorenog tipa). Distribucija po dobnim skupinama i rezultati efikasnosti navedeni su u tabeli ispod.

Novorođenčad (1-23 mjeseca) n (%)	Djeca (2 ≤ - <12 godina) n (%)	Adolescenti (12 ≤ - < 18 godina) n (%)	Ukupno n (%)	Starost (godine)* Srednja Medijan vrijednost
20 (10.3)	41 (21.0)	134 (68.7)	195 (100) (90 žena/102 muškarca/3 nedostaje)	11.9 14
Efikasnost**				
11 (55.0)	25 (60.9)	88 (67.2)	124 (63.6)	vrlo dobro (očišćeno) dobro umjereno loše
4 (20.0)	13 (31.7)	35 (26.7)	52 (26.7)	
2 (10.0)	1 (2.5)	5 (3.8)	8 (4.1)	
3 (15.0)	2 (4.9)	3 (2.3)	8 (4.1)	

*Definicija dobnih skupina u skladu sa ICH E11

**Nedostajale su ocjene efikasnosti za tri pacijenta

5.2 Farmakokinetičke osobine

Izokonazol nitrat

Izokonazol iz kreme brzo prodire u ljudsku kožu i dostiže maksimalnu koncentraciju lijeka u rožnatom sloju i 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). Uklanjanje rožnatog sloja prije primjene, povisilo je koncentracije u koži otprilike 2 puta. Koncentracije lijeka u rožnatom sloju i epidermisu višestruko su premašile minimalnu inhibitornu i biocidnu antimikotičku koncentraciju (MIC) većine važnih patogena (dermatofita, plijesni i kvasaca) te dostigle MIC vrijednosti u dermisu.

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

Nakon lokalne primjene na zečevima, u koži su dobijene koncentracije antimikotika koje se mogu porediti s preparatima koji ne sadrže kortikosteroide. To je protumačeno kao usporavanje percutane apsorpcije izokonazol nitrata, što je posljedica vazokonstriktivnog uticaja kortikosteroida.

Nadalje, odnos koncentracije antimikotika i kortikosteroida u koži povećan je u poređenju sa onim koji se nalazi u izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kremi (10:1), što pokazuje da antimikotička učinkovitost nije smanjena djelovanjem kortikosteroida.

Izokonazol nitrat se metabolički ne inaktivira u koži. Sistemsko opterećenje kao rezultat percutane apsorpcije je nisko. Čak i nakon uklanjanja rožnatog sloja, manje od 1 % primijenjene doze je dostiglo sistemsku cirkulaciju u roku od 4 sata nakon izlaganja.

Količina apsorbovana percutano je bila preniska da bi se ispitao ishod izokonazol nitrata u ljudskom organizmu. Zbog toga je 0,5 mg izokonazol nitrata označenog sa ³H injicirano intravenski. Izokonazol se potpuno metabolizirao i brzo eliminisao.

2,4-dihlorobademska kiselina i 2-(2,6-dihlorobenziloksi)-2-(2,4-dihlorofenil)-acetatna kiselina označeni su kao kvantitativno najvažniji metaboliti. Trećina označenih supstanci je izlučena putem urina, a dvije trećine putem žuči; 75 % ukupne doze je izlučeno već unutar 24 sata.

Diflukortolon valerat

Izokonazol ne utiče na penetraciju i percutanu apsorpciju diflukortolon valerata. Diflukortolon valerat brzo prodire u kožu te je nakon 1 sata njegov nivo u rožnatom sloju otprilike 150 µg/ml (=300 µmol/l). Taj se nivo održava najmanje sedam sati. Nivoi kortikosteroida u dubljim slojevima epidermisa bili su oko 0,15 µg/ml (= 0,3 µmol/l).

Diflukortolon valerat se djelomično hidrolizira u koži u jednako djelotvoran diflukortolon. Dio kortikosteroida koji se apsorbuje percutano je nizak. Unutar 4 sata izloženosti, manje od 1% lokalno primijenjene doze izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kreme se apsorbavalo percutano.

Ulaskom u sistemsku cirkulaciju, diflukortolon valerat se u toku nekoliko minuta hidrolizira u diflukortolon i u pripadajuće masne kiseline. Osim diflukortolona, u plazmi su otkriveni 11-keto-diflukortolon i još dva daljnja metabolita.

Diflukortolon se eliminiše iz plazme sa poluživotom od 4-5 sati, a njegovi metaboliti sa poluživotom od 9 sati (poluživot nakon i.v. injekcije), i izlučuju se 75% putem urina, a 25% putem stolice.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima sistemske podnošljivosti nakon ponovljene dermalne i subkutane primjene, djelovanje diflukortolon valerata bilo je kao kod tipičnoga glukokortikoida.

Nakon ponovljene dermalne primjene kombinacije aktivnih supstanci, primijećeni su samo oni efekti tipični za glukokortikoide. Iz tih rezultata se može zaključiti da nakon terapijske primjene izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kreme pri posebnim uslovima, kao što je primjena na velikim područjima i/ili pri okluziji, ne treba očekivati dodatne nuspojave osim onih tipičnih za glukokortikoide.

Nema naznaka o mogućim interakcijama sa izokonazol nitratom.

Rezultati ispitivanja sistemske tolerancije sa ponovljenim dozama ne daju naznaku da se tokom terapije kremom izokonazol nitrat/diflukortolon valerat trebaju očekivati sistemski efekti antimikotika.

Ispitivanja embriotoksičnosti izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kreme dovela su do rezultata tipičnih za glukokortikoide, tj. embrioletalni i/ili teratogeni efekti inducirani su u odgovarajućim testovima. S obzirom na ova otkrića, treba biti posebno oprezan prilikom propisivanja izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kreme tokom trudnoće. Rezultati epidemioloških ispitivanja sažeti su u poglavlju 4.6 "Plodnost, trudnoća i dojenje".

U nizu posebnih ispitivanja reproduktivne toksičnosti, izokonazol nije imao štetne efekte na bilo koju fazu reproduktivnog ciklusa. U suštini, aktivna supstanca nije pokazala teratogeni potencijal. Iako nisu provedena kontrolisana klinička ispitivanja, iskustvo u primjeni lijekova koji sadrže izokonazol nitrat tokom trudnoće, ne ukazuje na bilo kakav rizik od embriotoksičnih efekata.

In vitro i *in vivo* ispitivanja za otkrivanje gensko-hromosomskih i genomskih mutacija nisu dala nikakve naznake mutagenog potencijala diflukortolon valerata ili izokonazol nitrata.

Specifična ispitivanja tumorogenosti nisu provedena ni sa diflukortolon valeratom ni sa izokonazol nitratom. Na osnovu uzorka farmakodinamičkog djelovanja, nedostatka dokaza o genotoksičnom potencijalu, strukturnih osobina, te rezultata testova hronične toksičnosti (nema naznake proliferativnih promjena), ne postoji sumnja o tumorogenskom potencijalu bilo koje aktivne supstance. S obzirom da se sistemski djelotvorne imunosupresivne doze ne postižu nakon dermalne primjene izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kreme ako se primjenjuje kako je preporučeno, ne očekuje se uticaj na pojavu tumora.

Prema rezultatima ispitivanja lokalne podnošljivosti nakon ponovljene dermalne primjene samog diflukortolon valerata te u kombinaciji sa izokonazol nitratom, pri liječenju izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kremom se ne očekuju dodatne dermalne promjene osim nuspojava koje su već poznate za topikalne preparate koji sadrže glukokortikoide.

Rezultati ispitivanja podnošljivosti sluznice oka kod zečeva, pokazali su da se može očekivati blagi nadražujući efekat na konjuktivu nakon nenamjerne kontaminacije očiju izokonazol nitrat/diflukortolon valerat kremom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

cetostearilni alkohol
tečni parafin
čvrsti parafin
makroglicerol hidrosistearat
polisorbat 60
sorbitan monostearat
dinatrijum EDTA
voda, prečišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na sobnoj temperaturi ispod 25°C.

6.5 Sadržaj pakovanja

Bijela homogena krema.

Cilindrična aluminijumska tuba od 15 g zatvorena plastičnim zatvaračem, u kutiji, zajedno sa uputstvom za pacijente.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer/İSTANBUL
Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi Karaağaç Mah. Fatih Blv. No: 38
Kapaklı/TEKİRDAĞ
Turska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Unifarm d.o.o. Lukavac
Novo naselje bb, Bistarac
75 300 Lukavac
Bosna i Hercegovina
Tel: + 387 35 369 880
Fax: + 387 35 369 875

www.unifarm.ba

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
04-07.3-1-10126/20 od 02.12.2022.