KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRAVAZOL %1+%0,1 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
1 g TRAVAZOL, 10 mg izokonazol nitrat ve 1 mg diflukortolon valerat içerir.

Yardımcı madde(ler):
Setostearil alkol 0,75 g

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem
Beyaz renkli, kokusuz homojen krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TRAVAZOL, şiddetli iltihabi veya ekzematöz reaksiyonlar ile seyir eden 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:
TRAVAZOL, günde 2 defa uygulanır.

İltihabi ya da ekzematöz belirtilerin kaybolmasını takiben ya da tedavi başlangıcından en geç 2 hafta sonra, TRAVAZOL 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 absorbsiyonu takiben geriye dönüşümlü hipotalamik pituiter adrenal (HPA) eksen baskılanması meydana gelir.

Pediyatrik popülasyon:
TRAVAZOL 2 yaşında veya daha büyük çocuklara ve adolesanlara uygulandığında doz ayarlamaları gerekli değildir.

TRAVAZOL'ün 2 yaşından küçük çocuklarda güvenliği ile ilgili sadece kısıtlı veri mevcuttur. Sistemik absorbsiyonunun ve yan etkilerinin artma riski nedeniyle çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. Çocukluk yaş grubunda zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik Popülasyon:
Yaşlılarda kullanımına ilişkin ayrı veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı olduğu bilinen aşırı duyarlılık.

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 absorbsiyondaki artış göz önünde bulundurulmalıdır.

Yüze uygulamalarda, TRAVAZOL'ün göze kaçmamasına dikkat edilmelidir.

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

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

TRAVAZOL içeriğindeki setostearil alkol lokal deri reaksiyonlarına (örneğin kontak dermatite) sebebiyet verebilir.

İzokonazol ile mikonazol, ekonazol ve tiokonazole çapraz rezistans görülmüştür.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Klinik öncesi veriler doğurganlıkta hiç bir risk göstermemiştir.

TRAVAZOL 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 diflucortolone valerat için üreme toksisitesi göstermiştir. (bakınız bölüm "Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri"). Genel olarak, gebeliğin ilk üç ayı sırasında glukokortikoid içeren topikal preparatların kullanımından kaçınılmalıdır. Özellikle, gebelik sırasında büyük tedavi alanlarında, uzatılmış kullanım veya kapatıcı sargılardan kaçınmalıdır.

Epidemiyolojik çalışmalar gebeliğin ilk üç aylık döneminde glukokortikoidler ile tedavi edilen kadınların yeni doğan bebeklerinde artan oral yarık riski olabileceğini ileri sürmektedir.

TRAVAZOL 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.

TRAVAZOL 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 kaçınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik öncesi veriler doğurganlıkta hiç bir risk göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRAVAZOL'ün araç veya makine kullanma becerisini etkilediğini 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın olmayan: Stria

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
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 foliküliti, hipertrikoz, telanjiyektazi, 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.

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

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 absorbsiyonu takiben geriye dönüşümlü hipotalamik pituiter adrenal (HPA) eksen baskılanması meydana gelir.

Pediyatrik popülasyon:
TRAVAZOL 2 yaşında veya daha büyük çocuklara ve adolesanlara uygulandığında doz ayarlamaları gerekli değildir.

TRAVAZOL'ün 2 yaşından küçük çocuklarda güvenliği ile ilgili sadece kısıtlı veri mevcuttur. Sistemik absorbsiyonunun 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 antimikrobikrobiyal 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.

Dağılım:
Perkütan absorbsiyon 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:
İzokonazol nitrat deride metabolik olarak aktive olmaz.
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 nitratın vücuttaki akıbetini takip etme açısından, perkütan olarak absorbe edilen miktar yeterli değildir. Bunun için 0,5 mg ^{3}H 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.

- Diflukortolon valerat:

Emilim:
İzokonazol, diflukortolon valeratın penetrasyonunu ve perkütan absorbsiyonunu etkilemez. Perkütan olarak absorbe edilen kortikosteroid miktarı düşüktür. 4 saat süren uygulamada topikal uygulanan TRAVAZOL'ün %1'inden azı perkütan olarak absorbe edilmiştir.

Dağılım:
Diflukortolon valerat bir saat içinde boynuzsu tabakada takriben 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 takriben 9 saatlik yarılanma ömrü ile elimine edilir (i.v. enjeksiyon sonrası yarılanma süreleri) ve %75'i idrar, %25'i dışkı ile atılır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)
Diflukortolon valerat ve izokonazol nitrat kombinasyonunun tavşanlara topikal olarak uygulanmasından sonra deride kortikosteroid içermeyen preparata göre daha yüksek

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

Derideki antimikotik ve kortikosteroid konsantrasyonları TRAVAZOL'de bulunan 10/1 oranından daha yüksek oranda gözlenmiştir, bu da antimikotik etkinliliğinin kortikosteroid tarafından bozulmadığını göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan dermal ve subkutan 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 TRAVAZOL'ün 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, diflukortolon valerat ve izokonazol nitrat kombinasyonu ile tedavi sırasında sistemik antimikotik bir etki görülmesi beklenmemektedir.

Diflukortolon valerat ve izokonazol nitrat kombinasyonu ile yapılan embriyotoksisite çalışmaları, glukokortikoidler için tipik olan sonuçları vermiştir, yani uygun test sistemi embriyoletal ve/veya teratojenik etkileri göstermiştir. Bu bulgular ışığında diflukortolon valerat ve izokonazol nitrat kombinasyonunun 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 preperatların 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 mutagenik potansiyellerine dair bir veriye rastlanmamıştır.

Diflukortolon valerat ve izokonazol nitratla spesifik tümorijenisite 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 tümorijenik potansiyeli olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. TRAVAZOL'ün dermal uygulamasında sistemik etkili dozlara ulaşılmadığından, tümor oluşumunda etkisinin olması beklenmez.
Diflukortolon valeratın yalnız ve izokonazol nitratla kombine halde, tekrarlanan dermal uygulamalarıyla, yapılan lokal tolerans çalışmalarından alınan sonuçlara göre, diflukortolon

valerat ve izokonazol nitrat kombinasyonu ile tedavisi sırasında, glukokortikoidler için bilinen yan etkiler dışında, deride bir değişiklik olması beklenmez.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Likit parafin
Polisorbat 60
Disodyum EDTA
Vazelin
Setostearil alkol
Sorbitan stearat
Distile su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, HDPE burgulu kapaklı 15 g'lık laklı alüminyum tüpte kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

196/57

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.03.2001
Ruhsat yenileme tarihi: 26.10.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

13.12.2017