

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRODERM krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 g TRODERM, 10 mg (% 1) izokonazol nitrat ve 1 mg (% 0,1) diflukortolon valerat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz renkli, kokusuz homojen krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TRODERM, 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:

TRODERM, günde 2 defa uygulanır.

İltihabi ya da ekzematöz belirtilerin kaybolmasını takiben ya da tedavi başlangıcından en geç 2 hafta sonra TRODERM, kesilerek, tedaviye kortikosteroid içermeyen bir krem 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:

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 olduğu bilinen aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bakterilerle enfekte olmuş cilt hastalıklarında kullanılırken dikkat edilmelidir; ayrıca spesifik ek bir tedavi gerekebilir.

Topikal kortikosteroidlerin özellikle kapalı pansuman koşullarında, uzun süreli veya geniş bir alana yoğun olarak uygulanmaları yan etki riskini belirgin bir şekilde artırır.

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

Yüze uygulamalarda, TRODERM'in göze kaçmamasına dikkat edilmelidir.

Sistemik kortikosteroidlerde 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.

İnterdigital bölge enfeksiyonunda, TRODERM uygulanan bir gazlı bezin el ya da ayak parmakları arasına yerleştirilmesi tavsiye edilir.

Tekrarlayan enfeksiyonları engellemek için, kişisel giyecekler (el ve yüz bezleri, havlular, iç çamaşırları v.b. pamuklu ürünler tercih edilmelidir.) hergün değiştirilmeli ve kaynatılmalıdır.

Düzenli hijyenik önlemler, TRODERM'le tedavinin başarısı için esastır. Ayaktaki mantarlarda, ayaklar yıkandıktan sonra parmak araları iyice kurulanmalı, çoraplar her gün değiştirilmelidir.

İzokonazol ile mikonazol, ekonazol ve tiokonazole çapraz rezistans görülmüştür.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim 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)

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

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

Gebelik dönemi

Birçok epidemiyolojik çalışma gebeliklerinin ilk trimestrinde sistemik glukokortikoidler ile tedavi edilen kadınların çocuklarında yarı damak görülme riskinde artış olabileceğini düşündürmektedir. Yarı damak seyrek görülen bir oluşum bozukluğudur ve sistemik glukokortikoidler teratojenik iseler bu, gebeliği esnasında tedavi edilen her 1000 kadın için bir veya iki vaka artışı anlamına gelir. Gebelik esnasında topikal glukokortikoid kullanımı hakkındaki veriler yetersizdir. Bununla birlikte topikal glukokortikoidlerin sistemik etkileri çok düşük olduğu için daha düşük bir oran beklenmelidir.

Genel bir kural olarak kortikoid içeren topikal preparatlar gebeliğin ilk trimestrinde kullanılmamalıdır. TRODERM ile tedavinin klinik endikasyonu gebe kadınlarda dikkatle gözden geçirilip, yarar ve riskleri bakımından özenle tartılmalıdır. Özellikle geniş alanların tedavisinden veya uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

TRODERM ile tedavinin klinik endikasyonu süt veren kadınlarda dikkatle gözden geçirilip, yarar ve riskleri bakımından özenle tartılmalıdır. Özellikle geniş alanların tedavisinden kaçınılmalıdır.

Emziren kadınların göğüslerine tatbik edilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bir seri özel üreme toksisitesi çalışmalarında, izokonazol nitrat, üreme siklusunun hiçbir fazında herhangi bir yan etkiye yol açmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRODERM'un araç veya makine kullanma becerisini etkilediğini gösteren hiçbir veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kortikosteroid içeren topikal preparatların geniş bir alana (vücut yüzeyinin % 10' u ve fazlası) uygulanması veya uzun süreli kullanımı (4 haftadan uzun) sonucunda aşağıdaki yan etkiler oluşabilir: deride atrofi, teleanjiektaziler, striae, akne benzeri değişiklikler ve kortikosteroidin resorbsiyonuna bağlı olarak sistemik etkiler.

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).

Bağışıklık sistemi bozuklukları:

Seyrek: Alerjik kontakt dermatit

Deri ve deri altı bozuklukları:

Seyrek: Follikülit, hipertrikoz, perioral dermatit, deride renk değişikliği, döküntü

Kaşıntı, yanma, eritem veya veziküllenme gibi lokal semptomlar

İritasyon, kuruluk, maserasyon, isilik

Bunlar, topikal kortikosteroid kullanımı sonucunda oluşan hafif ve genellikle geçici yan etkilerdir; tedavinin devamında şikayetlerin kaybolduğu görülmüştür. Topikal tedaviyi takiben hastaların yaklaşık % 1'inde kaşıntı veya yanma gibi lokal etkiler görülebilir.

Diflukortolon valerat ile topikal tedavi gören hastaların % 0.5 ila % 4'ünde lokal iritasyon ve yanma görülmüştür.

TRODERM, kadında gebelik veya süt verme döneminde uzun süre veya geniş alanlarda uygulandığında, yenidoğanlarda da bazı yan etkilerin oluşması mümkündür (örneğin, hamileliğin son haftalarındaki uygulamalar sonucunda böbreküstü bezi fonksiyonlarında azalma).

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: 0312 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: Topikal kullanım için Potent (Grup III) kortikosteroidle kombine antifungal (imidazol türevi)

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 *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.

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 nitratın 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.

- 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 ve diflukortolon valerat kombinasyonunun %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.

Biyotrasformasyon:

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)

İzokonazol ve diflukortolon valerat kombinasyonunun tavşanlara topikal olarak uygulanmasından sonra deride kortikosteroid içermeyen preperata göre daha yüksek antimikotik düzeyleri elde edilmiştir. Bu durum kortikosteroidin vazokonstriktif etkisi sonucu perkütan absorpsiyonun gecikmesi olarak değerlendirilmiştir.

Derideki antimikotik ve kortikosteroid konsantrasyonları TRODERM'de bulunan 10/1 oranından daha yüksek oranda gözlenmiştir, bu da antimikotik etkililiğinin 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 ve diflukortolon valerat kombinasyonunun terapötik kullanımını takiben, tipik glukokortikoid yan etkileri dışında başka bir yan etki beklenmez. İzokonazol nitrata muhtemel bir etkileşim yoktur. Tekrarlanan doz sistemik tolerans çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, izokonazol ve diflukortolon valerat kombinasyonu ile tedavi sırasında sistemik antimikotik bir etki görülmesi beklenmemektedir.

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

Diflukortolon valerat ve izokonazol nitrata spesifik tümörjenisite 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. TRODERM'in 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 ve 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 ve diflukortolon valerat kombinasyonu ile kontaminasyonunda, hafif konjonktival iritasyon görülebileceğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 60

Sıvı parafin

Beyaz yumuşak parafin

Setostearil alkol

Sorbitan stearat

Disodyum EDTA

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, HDPE kapaklı alüminyum tüpte (15 g)

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 Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No : 156
Sancaktepe / İSTANBUL
Telefon : (0216) 398 10 63 / 4 hat
Faks : (0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/444

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 27.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ