

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Travocort® 1 % + 0,1 % Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 10 mg (1 %) Isoconazolnitrat und 1 mg (0,1 %) Diflucortolonvalerat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiß bis leicht gelbliche, opake Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oberflächliche Mykosen der unbehaarten und behaarten Haut, bei denen stark entzündliche oder ekzematöse Hautveränderungen bestehen (z. B. Tinea pedum et manuum, Tinea corporis, Tinea inguinalis, Tinea cruris, Tinea capitis, Candidosis, Paronychia candidomycetica, Pityriasis versicolor).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Anwendung auf der Haut

Im Allgemeinen wird Travocort 2-mal täglich auf den erkrankten Hautbereichen angewendet.

Mit Travocort ist zu behandeln, solange entzündliche Erscheinungen bestehen.

Nach Abklingen der Begleitentzündung, spätestens jedoch nach 2 Wochen, soll die Anwendung von Travocort beendet und mit einem entsprechenden antimykotischen Präparat ohne Glucocorticoid weiter- bzw. nachbehandelt werden, bis ein völliges Abheilen der Pilzinfektion erreicht ist. Dies trifft insbesondere für die Anwendung in der Leistenregion und der Genitalregion zu.

Kinder und Jugendliche

Bei der Anwendung von Travocort bei Kindern ab 2 Jahren und Jugendlichen ist keine Dosisanpassung notwendig.

Bei Kindern unter 2 Jahren liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit von Travocort vor.

4.3 Gegenanzeigen

Travocort darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- während des ersten Trimenons der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- sowie bei Auftreten folgender Erkrankungen im Behandlungsbereich:
 - tuberkulösen oder luetischen Prozessen,
 - viralen Infektionen (z. B. Herpes, Varicellae) oder Vakzinationsreaktionen,

- Rosazea oder perioraler Dermatitis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei bakteriellen Infektionen ist zusätzlich eine spezifische Therapie erforderlich.

Bei Anwendung im Gesicht ist darauf zu achten, dass Travocort nicht ins Auge gelangt.

Die großflächige oder lang andauernde Anwendung großer Mengen topischer Glucocorticoide, insbesondere unter Okklusion, kann das Risiko für systemische Nebenwirkungen erhöhen.

Wie von systemischen Glucocorticoiden bekannt, kann sich auch bei Anwendung lokaler Glucocorticoide Grüner Star (Glaukom) entwickeln (z. B. nach hochdosierter oder großflächiger Anwendung über einen längeren Zeitraum, nach Verwendung von Okklusivverbänden oder nach Anwendung auf der Haut in Augennähe).

Sehstörung:

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Der Arzt sollte den Patienten über hygienische Maßnahmen während der Behandlung beraten.

Bei der Anwendung von Travocort in der Genitalregion kann es bei direktem Kontakt von Travocort mit Latexprodukten (z. B. Kondome, Diaphragmen) wegen der in Travocort enthaltenen sonstigen Bestandteile (Stearate, Paraffin) zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit dieser Produkte kommen.

Der in Travocort enthaltene sonstige Bestandteil Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Isoconazolnitrat/Diflucortolonvalerat bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien (bei Mäusen, Ratten und Kaninchen) mit Diflucortolonvalerat haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Grundsätzlich darf im ersten Trimenon keine Behandlung mit Travocort erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Aus den Daten etlicher epidemiologischer Studien lässt sich schließen, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gaumenspalten bei Neugeborenen besteht, deren Mütter im ersten Trimenon mit systemischen Glucocorticoiden behandelt wurden.

Bei Schwangeren muss eine sorgfältige Indikationsstellung und Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen werden. Insbesondere ist eine großflächige, langfristige oder unter Okklusion stattfindende Applikation bei Schwangeren zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Isoconazolnitrat/Diflucortolonvalerat in die menschliche Milch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei stillenden Müttern darf Travocort nicht im Brustbereich angewendet werden.

Eine großflächige, langfristige oder unter Okklusion stattfindende Applikation ist während der Stillzeit zu vermeiden.

Bei Stillenden muss eine sorgfältige Indikationsstellung und Risiko-Nutzen-Abwägung vorgenommen werden.

Fertilität

Präklinische Daten zeigten kein Fertilitätsrisiko.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Travocort hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien waren die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen Brennen und Reizung im Bereich der Applikationsstelle.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien auftraten und in der folgenden Tabelle beschrieben werden, sind entsprechend der MedDRA-Konvention wie folgt definiert: Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Striae	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Im Bereich der Applikationsstelle: Brennen, Reizung	Im Bereich der Applikationsstelle: Erythem, Trockenheit	Im Bereich der Applikationsstelle: Juckreiz, Bläschen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wie bei anderen Glucocorticoiden zur topischen Anwendung können folgende unerwünschte Wirkungen im Bereich der Applikationsstelle auftreten (Häufigkeit nicht bekannt): Hautatrophie, Follikulitis, Hypertrichosis, Teleangiektasien, periorale Dermatitis, Veränderungen der Hautfarbe, Akne und/oder allergische Hautreaktionen auf einen der Bestandteile der Zubereitung. Systemische Effekte durch Absorption können bei Anwendung topischer Zubereitungen, die Glucocorticoide enthalten, auftreten.

Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit eine großflächige oder langfristige Therapie durchgeführt haben, können Nebenwirkungen (wie z. B. eine verminderte Nebennierenrindenfunktion, Immunsuppression) nicht ausgeschlossen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ergebnisse aus akuten Toxizitätsstudien zeigen, dass kein akutes Intoxikationsrisiko nach einmaliger dermalen Applikation einer Überdosis (großflächige Applikation unter günstigen Resorptionsbedingungen) oder einer versehentlichen oralen Einnahme besteht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Imidazol- und Triazol-Derivate, Kombinationen;
ATC-Code: D01AC20

Isoconazolnitrat

Isoconazolnitrat wird zur Behandlung oberflächlicher Mykosen der Haut verwendet. Es zeigt ein breites antimikrobielles Wirkungsspektrum. Es ist wirksam gegen Dermatophyten und Hefen, hefeähnliche Pilze (einschließlich dem ursächlichen Erreger von Pityriasis versicolor (*Malassezia furfur*)), Schimmelpilze, grampositive Bakterien (*in-vitro*) und gegenüber dem ursächlichen Erreger von Erythrasma (*Corynebacterium minutissimum*).

Diflucortolonvalerat

Diflucortolonvalerat hemmt entzündliche und allergische Hautreaktionen und lindert subjektive Beschwerden wie Juckreiz, Brennen oder Schmerzen.

Kombination Isoconazolnitrat mit Diflucortolonvalerat

Die durch das Corticoid hervorgerufene Vasokonstriktion führt zu einem langsameren Abtransport des Isoconazols über die Hautkapillaren und damit zur Erhöhung der lokalen Antimykotikumkonzentration in Epidermis und Corium.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Isoconazolnitrat

Isoconazol dringt aus der Travocort Creme rasch in die menschliche Haut ein und erreicht in der Hornschicht sowie in der lebenden Haut etwa eine Stunde nach der Applikation die maximale Wirkstoffkonzentration.

Hohe Wirkstoffkonzentrationen werden mindestens über 7 Stunden aufrecht erhalten (Hornschicht: ca. 3500 µg/ml (entspricht 7 mmol/l), lebende Haut ca. 20 µg/ml (40 µmol/l), Dermis ca. 3 µg/ml (6 µmol/l).

Die Entfernung der Hornschicht vor der Applikation erhöht die Isoconazol-Konzentration in der lebenden Haut ungefähr um den Faktor 2. Die Wirkstoffkonzentrationen in der Hornschicht und der Epidermis übersteigen die minimale Hemm-Konzentration (MHK) und die minimale biozide antimykotische Konzentration der meisten Pathogene (Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze) um ein vielfaches und erreichen MHK- Werte in der Dermis.

In einer weiteren Studie konnte Isoconazolnitrat im Stratum corneum und den Haarfollikeln eine Woche nach Abschluss einer 2-wöchigen Behandlung in Werten oberhalb des MHK nachgewiesen

werden. In einigen Probanden wurde Isoconazolnitrat selbst 2 Wochen nach der letzten Behandlung nachgewiesen.

Isoconazol wird in der Haut metabolisch nicht inaktiviert. Die systemische Belastung aufgrund der perkutanen Resorption ist gering. Selbst nach Entfernung der Hornschicht erreichen weniger als 1 % der applizierten Dosis den systemischen Kreislauf innerhalb einer Expositionszeit von 4 Stunden.

Um den Verbleib von Isoconazolnitrat im menschlichen Organismus zu untersuchen, war der perkutan resorbierte Anteil zu niedrig. Daher wurden 0,5 mg ³H-markiertes Isoconazolnitrat intravenös injiziert. Isoconazol wird vollständig metabolisiert und rasch eliminiert.

2,4-Dichlormandelsäure und 2-(2,6-Dichlorbenzyloxy)-2-(2,4-Dichlorphenyl)-Essigsäure wurden als quantitativ wichtigste Metaboliten ermittelt. Ein Drittel der markierten Substanzen wurde über den Urin, zwei Drittel über die Galle ausgeschieden. 75 % der Gesamtdosis waren innerhalb von 24 Stunden bereits ausgeschieden.

Diflucortolonvalerat

Diflucortolonvalerat penetriert rasch in die Haut ein und führt nach einer Stunde zu Spiegeln von ca. 150 µg/ml (= 300 µmol/l) in der Hornschicht. Diese Spiegel werden mindestens über sieben Stunden aufrechterhalten. Die Glucocorticoidspiegel in der tieferen Epidermis lagen bei 0,15 µg/ml (= 0,3 µmol/l).

Diflucortolonvalerat wird teilweise in der Haut zu ebenfalls wirksamem Diflucortolon hydrolysiert. Der perkutan resorbierte Glucocorticoidanteil ist gering. Innerhalb einer Expositionszeit von vier Stunden werden weniger als 1 % der topisch applizierten Travocort-Dosis über die Haut resorbiert. Bei Eintritt in den systemischen Kreislauf wird Diflucortolonvalerat innerhalb von Minuten zu Diflucortolon und der entsprechenden Fettsäure hydrolysiert. Neben Diflucortolon wurden 11-Keto-Diflucortolon und zwei weitere Metaboliten im Plasma nachgewiesen. Diflucortolon bzw. alle Metaboliten werden aus dem Plasma mit einer Halbwertszeit von 4 - 5 Stunden bzw. ca. 9 Stunden eliminiert (Halbwertszeit nach i.v. Injektion) und im Verhältnis 75:25 über Urin und Fäzes ausgeschieden.

Kombination Isoconazolnitrat mit Diflucortolonvalerat

Nach topischer Applikation bei Kaninchen wurden im Vergleich zu dem glucocorticoidfreien Präparat höhere Spiegel des Antimykotikums in der Haut erreicht. Dies wurde als Retardierung der perkutanen Resorption von Isoconazolnitrat infolge der vasokonstriktiven Wirkung des Glucocorticoids interpretiert.

Das Konzentrationsverhältnis zwischen Antimykotikum und Glucocorticoid in der Haut gegenüber dem Verhältnis von 10:1 in der Travocort Creme erhöht, was darauf hinweist, dass die antimykotische Wirkung durch das Glucocorticoid nicht beeinträchtigt wird.

Isoconazol beeinflusst in keiner Weise das Eindringen und die perkutane Resorption von Diflucortolonvalerat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Aufgrund der Ergebnisse aus akuten Toxizitätsprüfungen mit Diflucortolonvalerat, Isoconazolnitrat und einer Creme-Zubereitung mit beiden Wirkstoffen ist weder nach einmaliger dermaler Verabreichung einer Überdosis (großflächige Auftragung unter Verhältnissen, welche die Resorption begünstigen) noch nach versehentlicher oraler Aufnahme selbst des kompletten Inhalts einer Packungseinheit (entspr. max. 30 mg Diflucortolonvalerat und 300 mg Isoconazolnitrat) mit einem akuten Vergiftungsrisiko zu rechnen.

Chronische Toxizität

In systemischen Verträglichkeitsprüfungen nach wiederholter dermaler und subkutaner Verabreichung zeigte Diflucortolonvalerat das Wirkungsprofil eines typischen Glucocorticoids. Nach wiederholter dermaler Verabreichung der Wirkstoffkombination zeigten sich ausschließlich die für Glucocorticoide typischen Effekte. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass nach therapeutischer Anwendung von Travocort selbst unter extremen Bedingungen wie großflächige Auftragung und/oder Okklusion nicht mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, die über die typischen systemischen Glucocorticoideffekte hinausgehen. Die Ergebnisse der Prüfung von Isoconazolnitrat in systemischen Verträglichkeitsstudien

nach wiederholter Verabreichung lassen keine systemischen Effekte des Antimykotikums unter Travocort-Therapie erwarten.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen zur Embryotoxizität mit Travocort führten zu Ergebnissen, wie sie für Glucocorticoide wie Diflucortolonvalerat charakteristisch sind, d. h. zu embryoletalen und/oder teratogenen Wirkungen im entsprechenden Testsystem. Angesichts dieser Befunde darf im ersten Trimenon keine Behandlung mit Travocort erfolgen (siehe Abschnitt 4.3) und Travocort ist während des zweiten und dritten Trimenons mit Vorsicht zu verschreiben. Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien sind im Abschnitt 4.6 zusammengefasst.

Spezielle Prüfungen zur Reproduktionstoxikologie ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der verschiedenen Fortpflanzungsphasen durch Isoconazolnitrat. Insbesondere zeigte der Wirkstoff kein teratogenes Potential. Obwohl keine kontrollierten klinischen Studien durchgeführt wurden, lässt sich aufgrund der Erfahrung mit der Anwendung isoconazolhaltiger Präparate während der Schwangerschaft kein Risiko für fruchtschädigende Wirkungen ableiten.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen zur Erfassung von Gen-, Chromosomen- und Genommutationen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Diflucortolonvalerat oder Isoconazolnitrat. Spezielle Tumorigenitätsprüfungen wurden weder mit Diflucortolonvalerat noch mit Isoconazolnitrat durchgeführt. Aufgrund des pharmakodynamischen Wirkungsprofils, des Fehlens von Hinweisen auf ein genotoxisches Potential, der Strukturmerkmale und der Ergebnisse aus chronischen Toxizitätsprüfungen (keine Hinweise auf proliferative Veränderungen) ergeben sich keine Verdachtsmomente hinsichtlich eines karzinogenen Potentials der beiden Wirkstoffe. Da systemisch wirksame immunsuppressive Dosierungen nach dermalen Verabreichung von Travocort nicht erreicht werden, ist auch nicht mit einer Beeinflussung des Tumorgeschehens zu rechnen.

Lokale Verträglichkeit

Aufgrund der Kenntnisse zur lokalen Verträglichkeit nach wiederholter dermalen Verabreichung von Diflucortolonvalerat alleine und in Kombination mit Isoconazolnitrat sind unter der Therapie mit Travocort keine wirkstoffbedingten Hautveränderungen zu erwarten, welche über das Ausmaß der bekannten topischen Nebenwirkungen glucocorticoidhaltiger Externa hinausgehen. Die Ergebnisse aus Schleimhautverträglichkeitsprüfungen am Kaninchenauge zeigen, dass nach versehentlicher Kontamination der Augen mit Travocort eine leichte Reizwirkung an der Konjunktiva zu erwarten ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.)
Dickflüssiges Paraffin
Gereinigtes Wasser
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Polysorbat 60
Sorbitanstearat
Weißes Vaseline

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach Anbruch der Tube ist Travocort Creme 3 Monate bei 25 °C haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tuben aus Aluminium, außen lackiert, Innenschicht aus Epoxydharz, Heißsiegel-Dichtmasse auf Polyamidbasis, weiße Schraubkappe aus Polyethylen.

Packungsgrößen

Tube zu 15 g

Tube zu 20 g

Tube zu 25 g

Tube zu 30 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

88.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Dezember 1978

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig