

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Onytec 80 mg/g zdravilni lak za nohte

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČNSKA SESTAVA

1 g zdravilnega laka za nohte vsebuje 80 mg ciklopiroksa.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 g zdravilnega laka za nohte vsebuje 10 mg cetil in stearilalkohola in 730 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zdravilni lak za nohte

bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Blage do zmerne glivične okužbe nohtov, ki jih povzročajo dermatofiti, kvasovke in plesni, kadar nohtni matriks/lunula ni prizadet.

Zdravilo Onytec 80 mg/g zdravilni lak za nohte je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Onytec pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

dermalna uporaba

Za lokalno uporabo na nohtih na rokah in nogah in na koži v neposredni bližini nohta (perionihij in hiponihij).

Če ni drugačnega navodila, prizadeti noht/nohte skrbno očistimo in posušimo in nanj/nanje enkrat na dan v tanki plasti naneseemo Onytec zdravilni lak za nohte. Zdravilni lak za nohte naneseemo po celotni površini nohta, na 5 mm pas obnohtne kože in, če je možno, pod prosti rob nohta. Onytec zdravilni lak za nohte se posuši v približno 30 sekundah. Zdravljenih nohtov ne smemo umivati najmanj 6 ur, torej priporočamo nanašanje zvečer pred spanjem. Po tem času lahko upoštevamo običajne higienske navade.

Zdravila Onytec ni potrebno odstranjevati s topili ali abrazivi (npr. s pilico za nohte), zadostuje, da si bolnik nohte umije. V primeru nenamerne odstranitve z umivanjem lahko Onytec zdravilni lak za nohte nanese ponovno.

Priporočljivo je, da si bolnik s striženjem redno odstranjuje prosti rob nohta in kakršen koli oniholitični material.

Z zdravljenjem je treba nadaljevati tako dolgo, da dosežemo popolno odstranitev glivic, popolno klinično ozdravitev in da ponovno zraste zdrav noht. Zdravljenje nohtov na rokah traja približno 6 mesecev, zdravljenje nohtov na nogah pa približno 9 do 12 mesecev.

Kontrolo prisotnosti glivic je treba opraviti 4 tedne po zaključku zdravljenja, da se izognemo možnemu vplivu ostankov učinkovine na izvide.

Ker gre za lokalno zdravljenje, drugačno odmerjanje za posebne skupine bolnikov ni potrebno.

V primeru neobčutljivosti na zdravljenje z zdravilom Onytec zdravilni lak za nohte in/ali v primeru širše okužbe enega ali več prstov na rokah in nogah, je treba razmisliti o dodatnem peroralnem zdravljenju.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zaradi nezadostnih izkušenj z uporabo pri tej starostni skupini.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Blaga do zmerna onihomikoza je definirana kot glivična okužba, ki prizadene do 75 % površine nohta, okužba je prisotna na največ 5 nohtih, nohtni matriks/lunula pa nista prizadeta.

V primeru hude onihomikoze in v primeru dejavnikov, ki povečujejo dovzetnost za tovrstne okužbe, kot so sladkorna bolezen in bolezni imunskega sistema, je treba razmisliti o dodatnem sistemskem zdravljenju.

Trajanje bolezn, stopnja okužbe (prizadetost nohtne plošče) in debelina nohta (> 2 mm lahko nakazuje prizadetost nohtne matice in keratinski debris) lahko vplivajo na izid zdravljenja.

V primeru preobčutljivosti je potrebno z uporabo zdravila prenehati in uvesti primerno zdravljenje.

Bolniki, ki imajo v anamnezi sladkorno bolezen, motnje imunskega sistema, periferno žilno bolezen, poškodbo, boleče ali hudo poškodovane nohte, bolezn kože kot je npr. psoriaza ali druge kronične kožne bolezn, edeme, težave z dihanjem (sindrom rumenih nohtov), naj se pred pričetkom zdravljenja posvetujejo z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi od inzulina odvisno sladkorno bolezen ali diabetično nevropatijo, je potrebno z vso previdnostjo upoštevati tveganje, da lahko pride do odstranitve neprijetega, okuženega nohta s strani zdravstvenega osebja ali med lastnim čiščenjem nohta.

Stiku z očmi in sluznicami se je treba izogibati.

Zdravilo Onytec 80 mg/g zdravilni lak za nohte je namenjeno samo za zunanjo uporabo.

Na zdravljenih nohtih se ne sme uporabljati laka za nohte ali drugih kozmetičnih izdelkov za nego nohtov.

Zdravilo Onytec vsebuje cetil in stearylalkohol, ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Kadar se zdravilo ne uporablja, mora biti steklenička zaprta.

Zdravilo vsebuje 730 mg alkohola (etanola) v 1 g raztopine. Lahko povzroči pekoč občutek na poškodovani koži.

Izdelek je vnetljiv. Hranite ga ločeno od virov toplote in odprtega plamena.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ob uporabi v skladu s priporočili je sistemska biološka uporabnost ciklopiroksa manjša od 2 %, kar predstavlja količino, ki jo smatramo kot zanemarljivo, zato na sistemski ravni ne predvidevamo interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O izpostavljenosti nosečnic ciklopiroksu ni kliničnih podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka, ploda in/ali porod. Vendar zadostnih podatkov glede možnih dolgoročnih učinkov na poporodni razvoj ni (glejte poglavje 5.3). Ker je sistemska izpostavljenost ciklopiroksu zanemarljiva, se lahko pretehta možnost uporabe zdravila Onytec med nosečnostjo, če je potrebno.

Dojenje

Ni znano ali se ciklopiroks/njegovi presnovki izločajo v materino mleko, vendar pri terapevtskih odmerkih zdravila Onytec ni pričakovati učinkov na novorojenčke/dojenčke.

Plodnost

Študije vpliva na plodnost pri ljudeh niso bile opravljene. Pri podganah so po peroralnem zaužitju opazili zmanjšan indeks plodnosti (glejte poglavje 5.3). Ti podatki, pridobljeni na živalih, imajo zanemarljiv klinični pomen zaradi majhne sistemske izpostavljenosti ciklopiroksu po zdravljenju z zdravilom Onytec.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Onytec nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Za navedbo pogostnosti pojava neželenih učinkov je uporabljena naslednja terminologija: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo redki: eritem, luščenje nohta, pekoč občutek in srbenje na mestu nanosa.

Neznana: izpuščaji, ekcem, alergijski dermatitis, tudi izven mesta nanosa.

(Prehodna) sprememba barve nohta (to reakcijo je možno pripisati tudi onihomikozi).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Onytec je namenjeno za lokalno uporabo. Pri uporabi tega izdelka niso poročali o prevelikem odmerjanju. V primeru nenamernega peroralnega zaužitja pride v poštev primerna metoda izpraznitve želodca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za zdravljenje dermatoloških bolezni; drugi antimikotiki za lokalno zdravljenje; oznaka ATC: D01AE14

Zdravilo Onytec zdravilni lak za nohte je originalna, patentirana formulacija ciklopiroksa na osnovi hidroksipropil hitosana za dostavo učinkovine v nohte.

Onytec zdravilni lak za nohte ima lokalno antimikotično delovanje. učinkovina je ciklopiroks (derivat piridona). *In vitro* se je izkazalo, da ciklopiroks deluje fungicidno in fungistatično in da ima tudi sporocidno delovanje. Ciklopiroks je učinkovit proti širokemu spektru dermatofitov, kvasovk, plesni in drugih gliv. Za večino dermatofitov (*Trichophyton species*, *Microsporum species*, *Epidermophyton species*) in kvasovk (*Candida albicans*, druge vrste iz rodu *Candida*) je vrednost MIK v območju 0,9 do 3,9 µg/ml.

Preglednica občutljivosti (sevi glede na bolezen)

| | |
|-------------|--|
| Dermatofiti | <i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton spp</i> <i>Microsporum canis</i> <i>Epidermophyton floccosum</i> |
| Kvasovke | <i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i> |
| Plesni | <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Fusarium solani</i> |

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Onytec zdravilni lak za nohte so proučevali v dolgoročni klinični raziskavi na 467 bolnikih z onihomikoza in ga primerjali s placebom in komercialno dostopno formulacijo laka za nohte z 8 % ciklopiroksa. Zdravila in placebo so na prizadete nohte nanašali vsak dan, 48 tednov. Bolnike so spremljali še v nadaljnjem obdobju 12 tednov. Vse ocene učinkovitosti so izvedli na opazovanem nohtu palca na nogi.

Preglednica z rezultati na koncu obdobja spremljanja (60. teden):

| Opazovani dogodek | Onytec zdravilni lak za nohte | Placebo | EU referenčni izdelek |
|--------------------------------|-------------------------------|---------|-----------------------|
| popolna "ozdravitev"* | 12,7 % | 1,3 % | 5,8 % |
| "odzivnost"## | 28,7 % | 14,7 % | 17,3 % |
| "izboljšanje"§ | 46,5 % | 34,7 % | 39,7 % |
| zmanjšanje prizadetosti nohta¥ | 36,3 % | 16,2 % | 21,8 % |

* negativni izvid KOH mikroskopije in glivične kulture, 100 % zdrav videz opazovanega nohta palca na nogi

negativni izvid KOH mikroskopije in glivične kulture, zmanjšanje obolelega področja nohta na ≤ 10 % (vključno z nič) skupne površine po oceni "slepega" ocenjevalca

§ bolniki z najmanj 20 % zmanjšanjem obolele površine nohta po oceni "slepega" ocenjevalca ob koncu zdravljenja v primerjavi z izhodiščnim stanjem in negativnim izvidom KOH in kulture

¥ zmanjšanje obolelega področja nohta na ≤ 10 % skupne površine po oceni "slepega" ocenjevalca

Onytec zdravilni lak za nohte je pokazal boljšo učinkovitost v primerjavi s placebom in z referenčnim cikopiroksom. Boljši učinek je bil dokazan glede primarnega opazovanega dogodka stopnje »ozdravitve« in glede sekundarnega opazovanega dogodka stopnje »odzivnosti«. Stopnja popolne "ozdravitve" je bila za 119 % višja od referenčne (statistično značilno, $p < 0,05$), stopnja "odzivnosti" pa za 66 % višja od referenčne (statistično značilno, $p < 0,05$).

V klinični študiji niso zabeležili z zdravilom povezanega sistemskega neželenega učinka.

Tekom celotnega obdobja zdravljenja so nepretrgoma spremljali prenašanje zdravila na mestu nanosa. V skupini, ki je uporabljala zdravilo Onytec, so zabeležili 2,8 % znakov in 7,8 % simptomov, v skupini, ki je uporabljala referenčno zdravilo, so zabeležili 8,6 % znakov in 16 % simptomov, v skupini, ki je uporabljala placebo, pa so zabeležili 7,2 % znakov in 12,4 % simptomov. Najpogostejši zabeleženi znak je bil eritem (2,8 % v skupini, ki je uporabljala zdravilo Onytec, in 8,6 % v skupini, ki je uporabljala referenčno zdravilo). Najpogostejši simptom je bil pekoč občutek (2,8 % v skupini, ki je uporabljala zdravilo Onytec, in 10,7 % v skupini, ki je uporabljala referenčno zdravilo).

Dodatna, druga, randomizirana, dolgoročna klinična študija je bila izvedena pri 137 bolnikih z onihomikozo. Bila je randomizirana, 48-tedenska študija, z dvema skupinama, ki je primerjala uporabo zdravila Onytec zdravilni lak za nohte enkrat na dan s formulacijo na tržišču dostopnega zdravilnega laka za nohte s 5 % amorolfina na akrilatni osnovi, ki so ga bolniki uporabljali dvakrat na teden.

Vse spremenljivke učinkovitosti (opazovani dogodki študije) so bile ocenjene na opazovanem nohtu palca na nogi.

V študiji je bil dosežen primarni cilj; tj. zdravilo Onytec zdravilni lak za nohte po 12 tednih zdravljenja ni bilo inferiorno zdravilnemu laku za nohte s 5 % amorolfina glede na odstotek negativnega izvida kulture. Negativni izvid kulture je bil ugotovljen pri 78,3 % bolnikov, ki so uporabljali zdravilo Onytec zdravilni lak za nohte in pri 64,7 % bolnikov, ki so uporabljali 5 % zdravilni lak za nohte z amorolfinom, kar pomeni, da je razlika med obema zdravljenjema 13,6 % (95 % interval zaupanja [-1,4; 28,5]).

Po 48. tednu je bil odstotek bolnikov s popolno ozdravitvijo, stopnjo uspeha/odgovora na zdravljenje in ozdravitvijo glivic pri skupini bolnikov, ki so uporabljali zdravilo Onytec zdravilni lak za nohte, vseskozi večji v primerjavi z referenčno skupino.

Preglednica: rezultati ob koncu zdravljenja (48. teden)

| Opazovani dogodek | Onytec zdravilni lak za nohte | 5 % zdravilni lak za nohte z amorolfinom | Razlika (%) | 95 % interval zaupanja pri razliki |
|----------------------|-------------------------------|--|-------------|------------------------------------|
| Popolna ozdravitvev* | 35,0 % | 11,7 % | 23,3** | 8,8; 37,9 |
| Uspeh zdravljenja# | 58,3 % | 26,7 % | 31,7** | 14,9; 48,4 |
| Ozdravitvev glivic§ | 100 % | 81,7 % | 18,3** | 8,5; 28,1 |

* negativni izvid KOH mikroskopije in glivične kulture, 100 % zdrav videz opazovanega nohta palca na nogi po oceni "slepega" ocenjevalca

negativni izvid KOH mikroskopije in glivične kulture, zmanjšanje obolelega področja nohta na ≤ 10 % skupne površine po oceni "slepega" ocenjevalca

\$ Negativni izvid KOH mikroskopije in glivične kulture

** $p < 0.001$

Tudi v tej klinični študiji niso zabeležili nobenega, z zdravilom povezanega sistemskega neželenega učinka.

Zdravilo Onytec zdravilni lak za nohte so bolniki dobro prenašali z vidika lokalnih in splošnih neželenih učinkov. Znaki draženja kože, ki obdaja zdravljen noht, so se pojavili le pri 2,06 % uporabnikov zdravila Onytec zdravilni lak za nohte.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Onytec zdravilni lak za nohte je pokazal dobre lastnosti prodiranja skozi keratin. Po dosegu fungicidne koncentracije na mestu okužbe se zdravilna učinkovina nepovratno veže na celično steno gliv, kar vodi v zaviranje prehajanja snovi, potrebnih za celično sintezo in dihalno verigo.

Zelo majhna količina ciklopiroksa se sistemsko absorbira (< 2 % nanešenega odmerka, krvne vrednosti v dolgoročni študiji so bile 0,904 ng/ml (n=163) po 6 mesecih oziroma 1,144 ng/ml (n=149) po 12 mesecih zdravljenja). Podatek kaže, da zdravilo deluje lokalno in da je tveganje možnih interferenc z normalnimi telesnimi funkcijami zanemarljivo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Do dnevnega peroralnega odmerka 10 mg ciklopiroksa/kg predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri študijah o vplivu na sposobnost razmnoževanja na podganah in kuncih niso ugotovili embrio-/feto-toksičnosti ali teratogenosti. Pri peroralnem odmerku 5 mg/kg so pri podganah opazili zmanjšan indeks plodnosti. Znakov peri- ali postnatalne toksičnosti niso opazili, vendar niso preiskovali možnih dolgoročnih učinkov na potomcih. Onytec zdravilni lak za nohte pri študijah lokalnega prenašanja zdravila na kuncih in morskih prašičkih ni pokazal draženja.

Derivat hitosana, ki je vsebovan v formulaciji, nima tropomiozina in pri bolnikih z alergijo na lupinarje ni pokazal alergijskega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etilacetat
etanol (96 %)
cetil in stearilalkohol
hidroksiampilhitosan
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju je zdravilo uporabno še 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Stekleničko shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Po prvem odprtju stekleničke: Stekleničko shranjujte tesno zaprto, da preprečite hlapenje vsebine.

Za pogoje hranjenja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

Ta izdelek je vnetljiv. Hranite ga ločeno od virov toplote in odprtega ognja.

Pri temperaturah pod 15° C lahko zdravilni lak za nohte tvori gel. Lahko pride do rahle flokulacije (tvorbe kosmičev) ali pa se tvori rahla usedlina. Odpravimo ju lahko s segrevanjem na sobno temperaturo (25° C), kar lahko dosežemo z drgnjenjem stekleničke med rokami dokler ni raztopina spet bistra (približno 1 minuto). To nima vpliva na kakovost izdelka ali njegovo učinkovitost.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorne steklene stekleničke s polipropilensko navojno zaporko, opremljeno s čopičem.

Pakiranja: 3,3 ml, 6,6 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Polichem S.A.
50, Val Fleuri
L-1526 Luxembourg
Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01184/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 2. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 9. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 11. 2022