

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Exoter 78,22 mg/ml zdravilni lak za nohte

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml zdravilnega laka za nohte vsebuje terbinafinjev klorid, ki ustreza 78,22 mg terbinafina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml zdravilnega laka za nohte vsebuje 616 mg etanola (96-odstotnega).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zdravilni lak za nohte.

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Blage do zmerne glivične okužbe nohtov, ki jih povzročajo dermatofiti in/ali druge glivice, občutljive za terbinafin.

Zdravilo Exoter je indicirano pri odraslih.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antimikotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilni lak za nohte je namenjen uporabi na nohtih rok in nog.

Odmerjanje

Prve 4 tedne se zdravilo Exoter nanaša na prizadete nohte enkrat na dan. Po tem obdobju se zdravilo Exoter nanaša enkrat na teden.

V splošnem zdravljenje nohtov rok običajno traja približno 6 mesecev, zdravljenje nohtov nog pa približno 9 do 12 mesecev.

O dodatnem peroralnem zdravljenju je treba razmisliti pri nezadostnem odzivu na lokalno zdravljenje ob koncu obdobja zdravljenja in razširjeni okužbi, ki vključuje enega ali več nohtov roke in/ali noge in/ali prizadeti matriks. V teh okoliščinah se je treba posvetovati z zdravnikom.

Odmerjanje pri posebnih skupinah bolnikov:

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Exoter pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let, še nista bili dokazani. Razpoložljivi podatki o otrocih in mladostnikih so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Samo za dermalno uporabo (za nanos na nohte)

Pred nanosom zdravila Exoter je potrebno odstraniti morebitni kozmetični lak za nohte ali kateri koli drug kozmetični izdelek z nohtov ter kože ob njih. Prizadeta območja je potrebno temeljito očistiti in povsem posušiti.

Z aplikatorjem se nanese tanko plast zdravila Exoter na celotno površino prizadetega nohta, na 5 mm kože okoli nohta ter, če je mogoče, pod prost rob nohta in na kožo pod nohtom. Počakati je potrebno 30 sekund, da se lak popolnoma posuši. Zdravljenih nohtov ne umivamo ali močimo vsaj 6 ur. Zato je priporočljiv nanos laka zvečer pred spanjem in po tuširanju ali kopanju. Ko ta čas poteče, se lahko izvaja higiena kot običajno.

Zdravila Exoter ni potrebno odstraniti s topilom ali abrazivnimi sredstvi (tj. piljenjem nohtov). Zadostuje temeljito umivanje nohtov z vodo.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot pri vseh oblikah lokalnega zdravljenja onihomikoze, ki vključujejo 3 nohte ali več, če je spremenjene več kot polovica nohtne plošče ali je vključen nohtni matriks, in pri primerih z dejavniki predispozicije za tveganja, kot so sladkorna bolezen in imunske motnje, je treba razmisliti o dodatnem sistemskem zdravljenju.

Med boleznijo lahko na rezultate zdravljenja vplivata obseg prizadetosti nohtne plošče in debelina nohta.

Zdravilo Exoter je namenjeno samo zunanji uporabi.

Bolniki z anamnezo sladkorne bolezni, z motnjami v delovanju imunskega sistema, s perifernimi žilnimi boleznimi, s poškodovanimi, bolečimi ali resno poškodovanimi nohti, s kožnimi boleznimi (kot je luskavica) ali s katerimi koli drugimi kroničnimi kožnimi boleznimi in s sindromom rumenih nohtov (edem v spodnjih udih, motnje dihanja in rumeno obarvanje nohtov) se morajo pred začetkom zdravljenja posvetovati z zdravnikom.

Preprečiti je treba stik z drugimi deli telesa, ki niso prizadeti, dokler se lak popolnoma ne posuši. Če pride do nenamernega stika z očmi ali sluznicami, lahko pride do draženja. V primeru nenamernega stika s temi območji morate te temeljito sprati s tekočo vodo.

Vpliva kozmetičnega laka za nohte ali drugih kozmetičnih izdelkov na učinkovitost zdravila Exoter niso ocenili.

Pediatrična populacija

Zdravila Exoter se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj so klinične izkušnje pri tej starostni skupini pomanjkljive.

Zdravilo Exoter vsebuje 616 mg alkohola (etanola) na 1 ml raztopine. Povzroči lahko pekoč občutek na poškodovani koži.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Po nanosu v skladu s priporočili pa je sistemska biološka uporabnost terbinafina zanemarljiva (glejte poglavje 5.2), zato niso predvidene sistemske interakcije.

Na prizadetih območjih se ne smejo uporabljati druga zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi terbinafina pri nosečnicah ni. Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na brejost ali zdravje ploda (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Exoter se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Terbinafin se izloča v materino mleko. Po lokalni uporabi se pričakuje samo majhna sistemska izpostavljenost.

Terbinafin se sme pri doječi materi uporabljati samo, če pričakovana korist upraviči tveganje za dojenčka. Poleg tega je treba preprečiti stik dojenčka s katerim koli zdravljenim območjem.

Plodnost

V študijah na živalih niso opazili učinkov terbinafina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Exoter nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Odrasli

Varnostni profil zdravila Exoter pri odraslih temelji na združenih podatkih iz 2 randomiziranih, dvojno slepih, z vehiklom nadzorovanih študij (PM1331 in PM0731) pri bolnikih z blago do zmerno onihomikozo. Skupno 556 bolnikov so zdravili po shemi priporočenega odmerjanja zdravila Exoter, 454 bolnikov pa z vehiklom. Najpogosteje poročani neželeni učinek zdravila je bil eritem na mestu nanosa (0,9 % v skupini z zdravilom Exoter; v skupini z vehiklom niso poročali o eritemu). Vsi pojavi eritema so bili blagi in prehodni.

Preglednica neželenih učinkov

V Preglednici 1 so povzeti neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z onihomikozo, ki so prejeli zdravilo Exoter. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: *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).

Preglednica 1: Neželeni učinki pri bolnikih z onihomikozo, zdravljenih z zdravilom Exoter

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz
Bolezni kože in podkožja	občasni	eritem draženje kože

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Exoter so ocenili pri 20 pediatričnih bolnikih z blago do zmerno onihomikozo, starih od 2 do 17 let, ki so sodelovali v odprti študiji faze III. (PM Ped-004). Najpogosteje poročani neželeni učinek zdravila pri pediatričnih bolnikih je bil draženje kože na mestu nanosa pri 3 od 16 otrocih (18,8 %), starih od 2 do 11 let. Pri 4 mladostnikih, starih od 12 do 17 let, niso poročali o neželenih učinkih. Dogodki z draženjem kože so bili blagi in prehodni.

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

Zaradi poti uporabe do prevelikega odmerjanja verjetno ne bo prišlo. Po lokalnem nanosu zdravila Exoter ni pričakovati sistemskih znakov prevelikega odmerjanja. Če pride do nenamernega zaužitja, je treba uvesti ustrezne simptomatske ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za zdravljenje dermatoloških bolezni; drugi antimikotiki za lokalno zdravljenje

oznaka ATC: D01AE15

Mehanizem delovanja

Zdravilo Exoter je originalna patentirana formulacija terbinafina na osnovi hidroksipropilhitosana za dovajanje učinkovine v nohte.

Terbinafin je alilamin, ki ima širok spekter antimikotičnega delovanja pri glivičnih okužbah, ki jih povzročajo dermatofiti, kot so *Trichophyton* (npr. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* in *Epidermophyton floccosum*. Pri majhnih koncentracijah terbinafin deluje fungicidno proti dermatofitom in plesnim. Proti kvasovkam deluje fungicidno (npr. *Pityrosporum orbiculare* ali *Malassezia furfur*) ali fungistatično, kar je odvisno od vrste.

Terbinafin še posebej ovira biosintezo glivičnih sterolov v začetni fazi. To privede do pomanjkanja ergosterola in kopičenja skvalena v celici, kar povzroči smrt glivične celice. Terbinafin deluje tako, da zavira skvalensko epoksidazo v celični membrani glivice. Encim skvalenska epoksidaza ni povezan s sistemom citokroma P450. Terbinafin ne vpliva na presnovo hormonov ali drugih snovi.

Podatki iz kliničnih preskušanj:

Klinična učinkovitost

Odrasla populacija

Študija PM1331

Blaga do zmerna onihomikoza: V randomizirani, dvojno slepi, z vehiklom in referenčno učinkovino nadzorovani študiji faze III., PM1331, so primerjali zdravljenje z zdravilom Exoter z lokalnim vehiklom in 5 % amorolfinom kot referenčno učinkovino. Zdravilo Exoter ali vehikel sta bila v prvih 4 tednih nanašena enkrat na dan, potem pa dodatnih 44 tednov enkrat na teden, kar pomeni skupno obdobje 48 tednov. Amorolfin se je 48 tednov nanašal enkrat na teden na odprt način, saj ima drugačne značilnosti in postopke za odstranjevanje.

Skupno 953 bolnikov, ki so prejeli preiskovano zdravilo (populacija, ki so jo nameravali zdraviti), so razporedili naključno: 406 v skupino z zdravilom Exoter, 410 v skupino z vehiklom in 137 v skupino z referenčno učinkovino (5 % amorolfin).

Cilj študije so ocenili na koncu sledenja (60. teden). Vse ocene so se opravile na ciljnem nohtu palca na nogi. Cilji študije so vključevali:

- *Delež popolne ozdravitve:* To je bil skupek negativne mikroskopije KOH, negativne kulture za dermatofite in odsotnosti preostale klinične vključenosti (noht popolnoma čist).
- *Delež bolnikov z odzivom:* To je bil skupek negativne mikroskopije KOH, negativne kulture za dermatofite in $\leq 10\%$ preostale vključenosti.
- *Delež mikološke ozdravitve:* To je bil skupek negativne mikroskopije KOH in negativne kulture za dermatofite.
- *Modificiran delež ozdravitve:* To je bil skupek negativne kulture za dermatofite in odsotnosti preostale klinične vključenosti (noht popolnoma čist).
- *Modificiran delež bolnikov z odzivom:* To je bil skupek negativne kulture za dermatofite in $\leq 10\%$ preostale vključenosti.
- *Delež odsotnosti preostale klinične vključenosti (noht popolnoma čist)*

V Preglednici 2 je povzetek rezultatov primarnih in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov za učinkovitost.

Preglednica 2: PM1331: Rezultati primarnih in sekundarnih ciljev študije v 60. tednu (populacija ITT)

Opazovani dogodek	Exoter (N = 406)	Vehikel (N = 410)	Amorolfin (N = 137)	Razmerje obetov (95-% IZ)	
				Exoter v primerjavi z vehiklom	Exoter v primerjavi z amorolfinom
Delež popolne ozdravitve	5,67 %	2,20 %	2,92 %	2,68 (1,22; 5,86)*	2,00 (0,68; 5,88)
Delež bolnikov z odzivom	6,65 %	3,41 %	3,65 %	2,02 (1,04; 3,90)*	1,88 (0,71; 4,98)
Delež mikološke ozdravitve	20,44 %	12,20 %	18,98 %	1,85 (1,26; 2,71)**	1,10 (0,67; 1,79)

IZ = interval zaupanja; ITT = z namenom zdravljenja

Logistični regresivni model, ki vključuje faktor za zdravljenje (pristop prenosa zadnjega opažanja naprej).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,025$

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Exoter pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani.

Pri starostni skupini od 2 do 17 let so toleranco in učinkovitost zdravila Exoter ocenili v multicentrični odprti študiji pri 20 pediatričnih bolnikih (16 otrocih, starih med 2 in 11 let, ter 4 mladostnikih, starih med 12 in 17 let) z blago do zmerno onihomikozo na nohtu nožnega prsta (študija PM Ped-004).

Primarni opazovani dogodek je bila lokalna toleranca na mestu nanosa kadar koli med študijo. Med celotnim obdobjem zdravljenja je pri 3 otrocih prišlo do 6 blagih dogodkov z draženjem kože. Dogodki z draženjem kože so izzveneli in niso povzročili opustitve zdravljenja. Glede učinkovitosti je 2/12 otrok (16,7 %) in 2/4 (50 %) mladostnikov ob sledenju doseglo popolno ozdravitev (populacija ITT).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za zdravilni lak za nohte s terbinafinom so dokazali dobre lastnosti prehajanja skozi keratin. Učinkovina z doseganjem fungicidnih koncentracij na mestu okužbe povzroča zaviranje skvalenske epoksidaze, ki ima fungistatičen in fungicidni učinek (glejte poglavje 5.1).

Ker je zdravljeno območje omejeno zaradi lokalne poti uporabe, je količina terbinafina, ki po zdravljenju z zdravilom Exoter doseže sistemski krvni obtok, zanemarljiva. Povprečne koncentracije terbinafina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (\pm standardni odklon [SD]) po uporabi zdravila Exoter enkrat na teden (197 ± 134 pg/ml) so več kot 3 rede manjši kot po peroralni uporabi terbinafina ($1,70 \pm 0,77$ mikrogram/ml). Po dolgotrajni uporabi zdravila Exoter (do 52 tednov) ni bilo znakov kopičenja zdravila v telesu.

Povprečne koncentracije terbinafina v nohtu v stanju dinamičnega ravnovesja (\pm SD) po uporabi zdravila Exoter (9245 ± 6325 mikrogram/g) enkrat na teden so več kot 3 rede večje (do 11.000-krat) kot po peroralni uporabi terbinafina (1,01 mikrogram/g). Koncentracije v nohtu v stanju dinamičnega ravnovesja ob lokalni uporabi zdravila Exoter so bile več redov večje od najmanjše zaviralne koncentracije (MIC) proti dermatofitom (≥ 500.000 MIC).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o peroralnem terbinafinu na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ter razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinični podatki o zdravilu Exoter kažejo na minimalni potencial za draženje kože. Študije senzibilizacije so pokazale, da zdravilo Exoter nima alergenege potenciala. Fototoksični potencial zdravila Exoter 10 % so preučevali pri umetni svetlobi, vendar fototoksičnih učinkov niso opazili.

V študijah toksičnosti za kožo na živalih (polokluzivnih) pri zdravilu Exoter 10 % ali 15 % niso opazili sistemskih učinkov zdravila, na mestu nanosa pa ni bilo lokalnih znakov draženja ali pa so bili blagi.

Ravni terbinafina v plazmi po 4-tedenski in 9-mesečni vsakodnevni uporabi zdravila Exoter (5 %, 10 % in 15 % terbinafina) so pokazale majhno sistemsko izpostavljenost terbinafinu brez opazne odvisnosti od odmerka.

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da lahko terbinafinijev klorid predstavlja tveganje za vodni ekosistem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etanol (96-odstotni)
hidroksipropilhitosan
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju steklenice: 6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Steklenico shranjujte tesno zaprto, da preprečite izsušitev vsebine.

Steklenico shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

To zdravilo je vnetljivo. Shranjujte zaščiteno pred vročino in odprtim ognjem.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilni lak za nohte v steklenici iz prozornega stekla tipa III z aplikatorjem iz polietilena majhne gostote (LDPE). Aplikator vključuje kratko lopatko iz LDPE, pritrjeno na navojno zaporko iz polietilena. Zaporko se uporablja kot držalo in zapiralo stekleničke.

Velikost pakiranja: 3,3 ml, 6,6 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02800/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 3. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 9. 2020