

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Exoterin
78,22 mg/ml
liečivý lak na nechty

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden mililiter liečivého laku na nechty obsahuje terbinafinium-chlorid, čo zodpovedá 78,22 mg terbinafinu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden mililiter liečivého laku na nechty obsahuje 616 mg etanolu (96 %).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Liečivý lak na nechty

Číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mierne až stredne závažné hubové infekcie nechtov spôsobené dermatofytmi a/alebo inými hubami citlivými na terbinafin.

Exoterin je indikovaný dospelým.

Majú sa vziať do úvahy oficiálne odporúčania o vhodnom používaní antimykotických látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečivý lak na nechty je určený na použitie na nechty na rukách a nohách.

Dávkovanie

Po prvých 4 týždňoch každodennej liečby sa má Exoterin aplikovať na postihnuté nechty jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti, dĺžka liečby nechtov na rukách je približne 6 mesiacov, kým dĺžka liečby nechtov na nohách je približne 9 až 12 mesiacov.

Dodatočná perorálna liečba sa má zvážiť v prípade nedostatočnej reakcie na lokálnu liečbu po ukončení liečby a v prípade závažnej nechtovej infekcie postihujúcej jeden alebo viac nechtov na rukách-a/alebo nohách a/alebo ak je postihnutý matrix. V týchto prípadoch je potrebné vyhľadať lekársku pomoc.

Dávkovanie u osobitných populácií:

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Exoterinu u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov neboli stanovené. Dostupné údaje u detí a dospievajúcich sú opísané v časti 4.8 a 5.1.

Spôsob podávania

Len na dermálne použitie (aplikácia na nechty).

Pred použitím Exoterinu odstráňte akýkoľvek lak na nechty alebo iné kozmetické prípravky z nechtov a bezprostredne priľahlej kože. Dôkladne očistite a osušte postihnuté miesta.

S použitím aplikátora naneste Exoterin v tenkej vrstve na celý povrch postihnutých nechtov, v okolí 5 mm na priľahlú kožu, a ak je to možné, pod voľný okraj nechta a kožu pod nechtom. Počkajte približne 30 sekúnd, kým lak úplne zaschne. Ošetrované nechty sa nesmú umývať alebo namočiť najmenej 6 hodín. Preto sa odporúča nanášať lak večer pred spaním a po osprchovaní alebo okúpaní. Po tomto čase sa môže pokračovať v bežnom hygienickom režime.

Exoterin nie je potrebné odstraňovať žiadnym rozpúšťadlom alebo brúsením (t.j. pilníkovanie nechta). Stačí dôkladne umyť nechty vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tak ako pri každej lokálnej liečbe onychomykózy, v prípade postihnutia viac ako 3 nechtov alebo viac ako polovice nechtovej platničky alebo postihnutia nechtového koreňa (matrixu) a v prípade predispozičných faktorov, ako sú diabetes a poruchy imunitného systému, je potrebné zvážiť dodatočnú systémovú liečbu.

Trvanie choroby, rozšírenie infekcie postihujúcej nechtovú platničku a hrúbka nechtu môžu ovplyvniť výsledky liečby.

Exoterin je určený len na vonkajšie použitie.

Pacienti s diabetom, poruchami imunity, ochorením periférnych ciev, poranenými, bolestivými alebo závažne poškodenými nechtami, ochoreniami kože, ako je psoriáza alebo akékoľvek iné chronické ochorenie kože a syndrómom žltých nechtov (opuch dolných končatín, poruchy dýchania a žlté zafarbenie nechtov) v anamnéze majú pred začatím liečby vyhľadať lekársku pomoc.

Je potrebné zabrániť kontaktu s akoukoľvek nepostihnutou časťou tela, kým lak úplne nezaschne. Pri neúmyselnom kontakte sa môže vyskytnúť podráždenie očí alebo membrán slizníc. V prípade neúmyselného kontaktu treba tieto miesta dôkladne opláchnuť tečúcou vodou.

Vplyv laku na nechty alebo iných kozmetických prípravkov na nechty na účinok Exoterinu nebol stanovený.

Pediatrická populácia

Exoterin sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov z dôvodu chýbajúcich klinických skúseností v tejto vekovej skupine.

Tento liek obsahuje 616 mg etanolu (alkohol) v každom ml roztoku. Môže vyvolať pocit pálenia na poškodenej koži.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Avšak po odporúčanej aplikácii sa systémová biologická dostupnosť terbinafinu považuje za zanedbateľnú (pozri časť 5.2), preto sa nepredpokladajú systémové interakcie.

Na postihnuté miesta sa nemajú používať iné lieky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití terbinafinu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne škodlivé účinky z hľadiska gravidity alebo zdravia plodu (pozri časť 5.3).

Exoterin sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Dojčenie

Terbinafin sa vylučuje do materského mlieka. Po topickom použití sa očakáva len nízka systémová expozícia.

Terbinafin môžu používať dojčiace ženy, len ak očakávaný prínos pre matku preváži riziko pre dojča. Okrem toho dojča nesmie prísť do kontaktu s akoukoľvek postihnutou oblasťou.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky terbinafinu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Exoterin nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dospelí

Bezpečnostný profil Exoterinu u dospelých je založený na zozbieraných údajoch z 2 randomizovaných dvojito zaslepených vehikulom kontrolovaných štúdií (PM1331 a PM0731) u pacientov s miernou až stredne závažnou onychomykózou. Celkovo bolo liečených 556 pacientov odporúčanými dávkami Exoterinu a 454 pacientov bolo liečených vehikulom. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia bol erytém (0,9 % v skupine s Exoterinom; žiadne prípady erytému neboli hlásené v skupine s vehikulom) v mieste aplikácie. Všetky prípady erytému boli mierne a prechodné.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 zahŕňa nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s onychomykózou, ktorí používali Exoterin.

Frekvencie sú definované nasledovne:

veľmi časté ($\geq 1/10$), *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), *menej časté* ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), *zriedkavé* ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), *veľmi zriedkavé* ($< 1/10\ 000$), *neznáme* (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u pacientov s onychomykózou liečených Exoterinom

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Erytém Podráždenie kože

Pediatrická populácia

Bezpečnosť Exoterinu sa hodnotila u 20 pediatrických pacientov s miernou až stredne závažnou onychomykózou vo veku 2 až 17 rokov, ktorí sa zúčastnili otvorenej štúdie fázy III (PM Ped-004). Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia u pediatrických pacientov bolo podráždenie kože u 3 zo 16 detí

(18,8 %) vo veku 2 až 11 rokov, lokalizovaná v mieste aplikácie. U 4 dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov sa nehlásili žiadne nežiaduce reakcie. Prípady podráždenia kože u detí boli mierne a prechodné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Z dôvodu cesty podávania je predávkovanie veľmi nepravdepodobné. Po topickej aplikácii Exoterinu sa neočakávajú žiadne systémové prejavy predávkovania. V prípade neúmyselného perorálneho požitia sa majú zaviesť vhodné symptomatické opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká používané v dermatológii, iné antimykotiká na lokálne použitie, ATC kód: D01AE15

Mechanizmus účinku

Exoterin predstavuje originálnu patentovanú formu terbinafinu, ktorá je založená na prenose účinnej látky do nechtov prostredníctvom hydroxypropylchitozátu.

Terbinafin je alylamín, ktorý má široké spektrum antimykotických účinkov pri hubových infekciách spôsobených dermatofytmi ako *Trichophyton* (napr. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* a *Epidermophyton floccosum*. Pri nízkych koncentráciách má terbinafin fungicídny účinok proti dermatofytom a plesniam. Účinok proti kvasinkám je fungicídny (napr. *Pityrosporum orbiculare* alebo *Malassezia furfur*) alebo fungistatický, v závislosti od druhu.

Terbinafin interferuje špecificky so skorou fázou biosyntézy fungálnych sterolov. To vedie k deficitu ergosterolu a k intracelulárnej akumulácii skvalénu, čo vedie k smrti fungálnej bunky. Terbinafin účinkuje inhibíciou skvalénepoxidázy v bunkovej membráne húb. Enzým skvalénepoxidáza nesúvisí so systémom cytochrómu P450. Terbinafin neovplyvňuje metabolizmus hormónov alebo iných látok.

Informácie z klinických skúšaní:

Klinická účinnosť

Dospelá populácia

Štúdia PM1331

Mierna až stredne závažná onychomykóza: Štúdia PM1331, randomizovaná, dvojito zaslepená, vehikulom a aktívnym komparátorom kontrolovaná štúdia fázy III porovnávala liečbu Exoterinom s topickým vehikulom a 5 % amorolfínom ako aktívnym komparátorom. Exoterin alebo vehikulum sa aplikovali jedenkrát denne počas prvých 4 týždňov a jedenkrát týždenne počas ďalších 44 týždňov v priebehu obdobia trvajúceho celkovo 48 týždňov. Amorolfín sa aplikoval jedenkrát týždenne počas 48 týždňov v otvorenej štúdii z dôvodu jeho odlišných vlastností a spôsobu odstraňovania.

Celkovo bolo randomizovaných 953 pacientov, ktorí boli rozdelení podľa použitého lieku (intent-to treat, ITT populácia): 406 v skupine s Exoterinom, 410 v skupine s vehikulom a 137 v skupine s aktívnym komparátorom (5 % amorolfín).

Cieľové ukazovatele účinnosti sa hodnotili na konci sledovania (60.týždeň). Všetky hodnotenia sa týkali cieľového nechty na palci na nohe. Cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali:

- *Miera úplného vyliečenia:* Zahŕňala negatívnu KOH mikroskopiu, negatívnu kultiváciu na dermatofyty a žiadne klinické postihnutie nechta (úplne zdravý necht).
- *Miera odpovede na liečbu:* Zahŕňala negatívnu KOH mikroskopiu, negatívnu kultiváciu na dermatofyty a $\leq 10\%$ postihnutej plochy nechta.
- *Miera mykologického vyliečenia:* Zahŕňala negatívnu KOH mikroskopiu a negatívnu kultiváciu na dermatofyty.

Tabuľka 2 zahŕňa výsledky primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti.

Tabuľka 2: PM1331: Výsledky primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti v 60. týždni (ITT populácia)

Cieľový ukazovateľ	Exoterin (N = 406)	Vehikulum (N = 410)	Amorolfín (N = 137)	Pomer pravdepodobnosti (95% IS)	
				Exoterin versus vehikulum	Exoterin versus amorolfín
Miera úplného vyliečenia	5,67%	2,20%	2,92%	2,68 (1,22; 5,86)*	2,00 (0,68; 5,88)
Miera odpovede na liečbu	6,65%	3,41%	3,65%	2,02 (1,04; 3,90)*	1,88 (0,71; 4,98)
Miera mykologického vyliečenia	20,44%	12,20%	18,98%	1,85 (1,26; 2,71)**	1,10 (0,67; 1,79)

IS = interval spoľahlivosti; ITT = Intent-to-treat (populácia všetkých randomizovaných pacientov) Model logistickej regresie zahŕňajúci faktor pre liečbu (prístup na základe posledného uskutočneného pozorovania).

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Exoterinu u detí mladších ako 2 roky sa nestanovila.

Vo vekovej skupine od 2 do 17 rokov sa znášanlivosť a účinnosť Exoterinu hodnotila v multicentrickej, otvorenej štúdiu u 20 pediatrických pacientov (16 detí vo veku 2 a 11 rokov a 4 dospelávajúci vo veku medzi 12 a 17 rokov) s miernou až stredne závažnou onychomykózou na nechtoch na nohách (Štúdia PM Ped-004).

Primárny cieľový ukazovateľ bola lokálna znášanlivosť v mieste aplikácie v akomkoľvek období počas štúdie. Počas celej dĺžky liečby sa vyskytlo 6 prípadov mierneho podráždenia kože u 3 detí. Prejavy podráždenia kože ustúpili a nevedli k ukončeniu liečby. Čo sa týka účinnosti, 2 z 12 (16,7 %) detí a 2 zo 4 (50 %) dospelávajúcich dosiahlo úplné vyliečenie počas sledovania (ITT populácia).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Preukázalo sa, že liečivý lak na nechty obsahujúci terbinafín má dobrú schopnosť prenikať cez keratín. Dosiahnutím fungicídnych koncentrácií v mieste infekcie liečivo inhibuje skvaléneperoxidázu, čo vedie k fungistatickému a fungicídne účinku (pozri časť 5.1).

Vzhľadom na obmedzenú oblasť, ktorá je liečená pri topickom používaní, je množstvo terbinafinu, ktoré dosiahne systémovú cirkuláciu po liečbe Exoterinom zanedbateľné. Priemerné plazmatické koncentrácie terbinafinu v rovnovážnom stave (\pm štandardná odchýlka [SD, standard deviation]) po aplikácii Exoterinu jedenkrát týždenne (197 ± 134 pg/ml) sú rádovo viac ako o 3 stupne nižšie ako tie, ktoré sa dosiahnu po perorálnom podaní terbinafinu ($1,70 \pm 0,77$ μ g/ml). Po dlhodobom používaní Exoterinu (až do 52 týždňov) sa nepreukázala akumulácia liečiva v tele.

Priemerné koncentrácie terbinafinu v nechte v rovnovážnom stave (\pm SD) po aplikácii Exoterinu jedenkrát týždenne (9245 ± 6325 μ g/g) sú rádovo viac ako o 3 stupne vyššie (až 11 000-násobne) ako tie, ktoré sa dosiahnu po perorálnom podaní terbinafinu (1,01 μ g/g). Koncentrácie v nechte v

rovnovážnom stave pri topickom používaní Exoterinu boli tiež rádovo niekoľkokrát vyššie ako minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) pre dermatofyty ($\geq 500\ 000$ MIC).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje dostupné pre perorálny terbinafín, získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické údaje dostupné pre Exoterin preukázali minimálny potenciál podráždenia kože. Štúdie senzibilizácie preukázali, že Exoterin nemá alergénny potenciál. Fototoxický potenciál Exoterinu 10% sa skúmal použitím umelého žiarenia a nepozorovali sa žiadne fototoxické účinky.

V dermatologických (semi-okluzívnych) štúdiách toxicity na zvieratách sa nepozoroval liekom indukovaný systémový účinok pri použití Exoterinu 10 % alebo 15%, zatiaľ čo v mieste aplikácie neboli pozorované žiadne alebo len mierne lokálne prejavy podráždenia (erytém, chrasty, šupiny).

Plazmatické hladiny terbinafínu po 4-týždňovej a 9-mesačnej dennej dermálnej aplikácii Exoterinu (5 %, 10 % a 15 % terbinafín) preukázali nízku systémovú expozíciu terbinafínu bez závislosti od dávky.

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že terbinafínium-chlorid môže predstavovať riziko pre vodné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etanol (96%)
hydroxypropylchitozán
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Po prvom otvorení fľaštičky: 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Fľaštičku udržiavajte dôkladne uzatvorenú, aby ste zabránili vyschnutiu laku.
Fľaštičku uchovávejte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Tento liek je horľavý. Uchovávejte mimo zdrojov tepla a otvoreného ohňa.
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liečivý lak na nechty je naplnený do čirej sklenenej fľaštičky typu III s aplikátorom z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE). Aplikátor obsahuje krátku LDPE špachtľu, pripojenú k polypropylénovému uzáveru so závitom. Uzáver na fľaštičke slúži na držanie a uzatvorenie fľaštičky.

Veľkosti balenia: 3,3 ml; 6,6 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0184/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021