

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Terbinafin Sandoz 78 mg/ml léčivý lak na nehty

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml léčivého laku na nehty obsahuje terbinafini hydrochloridum odpovídající terbinafinum 78,22 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml léčivého laku na nehty obsahuje 616 mg ethanolu 96% (V/V).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Léčivý lak na nehty

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mírné až středně závažné mykotické infekce nehtů vyvolané dermatofyty a/nebo jinými původci mykotických infekcí citlivými na terbinafin.

Přípravek Terbinafin Sandoz je indikován u dospělých.

Je nutno mít na zřeteli oficiální pokyny upravující správné používání antimykotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý lak na nehty je určen k použití na nehty na rukou a nohou.

Dávkování

Po počátečním 4týdenním období každodenního ošetřování se má přípravek Terbinafin Sandoz na postižené nehty aplikovat jednou týdně.

Obecně platí, že délka trvání léčby je u nehtů na prstech na rukou okolo 6 měsíců a u nehtů na prstech na nohou okolo 9 až 12 měsíců.

Při nedostatečné odpovědi na topickou léčbu na konci léčebného období a v případech závažné infekce nehtů, včetně postižení jednoho nebo více nehtů na prstech rukou a/nebo nohou a/nebo při postižení matrix má být zvážena dodatečná perorální terapie. V těchto situacích je nutno se poradit s lékařem.

Dávkování u zvláštních populací:

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Terbinafin Sandoz u dětí a dospívajících ve věku 2 až 17 let nebyla dosud stanovena. Dostupné údaje o dětech a dospívajících jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Pouze kožní podání (k aplikaci na nehty)

Před aplikací přípravku Terbinafin Sandoz z nehtů a bezprostředně přiléhající kůže odstraňte lak a další kosmetické přípravky. Postižené oblasti důkladně očistěte a nechejte oschnout.

Aplikujte přípravek Terbinafin Sandoz pomocí aplikátoru v tenké vrstvě na celý povrch postižených nehtů, 5 mm obklopující kůže a, pokud je to možné, pod volný konec nehtu i na kůži pod nehtem. Vyčkejte asi 30 sekund, dokud lak zcela nezaschne. Ošetřené nehty se nejméně 6 hodin nemají mýt ani navlhčovat. Proto se doporučuje aplikace večer před ulehnutím a po osprchování nebo vykoupaní. Po uplynutí této doby mohou následovat běžné hygienické úkony.

Přípravek Terbinafin Sandoz není nutné odstraňovat pomocí rozpouštědel ani abraziv (např. pilováním nehtů). Postačí nehty pečlivě omýt vodou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jako je tomu u všech topických terapií onychomykózy, při postižení více než 3 nehtů nebo narušení více než poloviny nehtové ploténky nebo zasažení nehtové matrix a při predisponujících faktorech, jako je diabetes a imunitní poruchy, je nutno zvážit přidání systémové léčby.

Výsledky léčby mohou být ovlivněny trváním onemocnění, rozsahem postižení nehtové ploténky a tloušťkou nehtu.

Přípravek Terbinafin Sandoz je určen pouze k zevnímu použití.

Pacienti s diabetem, imunitními poruchami, periferní cévní chorobou, poraněnými, bolavými nebo vážně poškozenými nehty, kožními onemocněními, jako je psoriáza nebo jakákoli jiná chronická kožní onemocnění, a se syndromem žlutých nehtů (otok dolních končetin, problémy s dýcháním a žluté zbarvení nehtů) v anamnéze se mají před zahájením léčby poradit s lékařem.

Dokud lak zcela nezaschne, je nutno se vyhnout kontaktu s jakoukoli částí těla kromě postižené oblasti. Při náhodném kontaktu s očima nebo sliznicemi může dojít k podráždění. Tyto oblasti při náhodném kontaktu důkladně opláchněte tekoucí vodou.

Vliv laků na nehty nebo jiných kosmetických nehtových přípravků na účinnost přípravku Terbinafin Sandoz nebyl hodnocen.

Pediatrická populace

Přípravek Terbinafin Sandoz se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let, a to kvůli nedostatečným klinickým zkušenostem u této věkové skupiny.

Přípravek Terbinafin Sandoz obsahuje 616 mg alkoholu (ethanolu) v jednom ml roztoku. Alkohol může na porušené pokožce způsobit pocit pálení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly provedeny. Nicméně po aplikaci provedené podle doporučení je systémová biologická dostupnost terbinafinu zanedbatelná (viz bod 5.2), a žádné systémové interakce se tedy nepředpokládají.

Na postižené oblasti se nemají používat žádné jiné léčivé přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ohledně používání terbinafinu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují žádné škodlivé účinky na březost nebo zdraví plodu (viz bod 5.3).

Přípravek Terbinafin Sandoz se v těhotenství nemá používat, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Terbinafin se vylučuje do mateřského mléka. Po topickém použití se předpokládá pouze nízká systémová expozice.

Terbinafin se má u kojících matek používat pouze, pokud předpokládané přínosy převažují nad rizikem pro kojenec. Navíc je potřeba zabránit tomu, aby se kojenci dostali do styku s postiženými oblastmi.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky terbinafinu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Terbinafin Sandoz nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

Bezpečnostní profil přípravku Terbinafin Sandoz u dospělých je založen na souhrnných údajích ze 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených, vehikulem kontrolovaných studiích (PM1331 a PM0731) u pacientů s mírnou až středně závažnou onychomykózou. Celkem bylo 556 pacientů léčeno přípravkem Terbinafin Sandoz v doporučeném dávkovacím režimu a 454 pacientů bylo léčeno vehikulem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem léčiva byl erytém (0,9 % v rameni léčeném přípravkem Terbinafin Sandoz; v rameni léčeném vehikulem nebyl žádný výskyt erytému hlášen) v místě aplikace. Všechny případy erytému byly mírné a přechodné.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 shrnuje nežádoucí účinky hlášené u pacientů s onychomykózou léčených přípravkem Terbinafin Sandoz. Četnosti jsou definovány následovně: *velmi časté* ($\geq 1/10$); *časté* ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); *méně časté* ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); *vzácné* ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); *velmi vzácné* ($< 1/10\ 000$); *není známo* (četnost nelze z dostupných údajů určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky u pacientů s onychomykózou léčených přípravkem Terbinafin Sandoz

Třída orgánových systémů	Četnost	Preferovaný termín
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Erytém Podráždění kůže

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Terbinafin Sandoz byla hodnocena u 20 pediatrických pacientů s mírnou až středně závažnou onychomykózou ve věku 2 až 17 let, kteří se účastnili otevřené studie fáze III (PM Ped-004). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem léčiva u pediatrických pacientů bylo podráždění kůže u 3 ze 16 dětí (18,8 %) ve věku 2 až 11 let, lokalizované v místě aplikace. U 4 dospívajících ve věku 12 až 17 let nebyly žádné nežádoucí účinky hlášeny. Případy podráždění kůže u dětí byly mírné a přechodné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:
www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

S ohledem na cestu podání je předávkování velmi nepravděpodobné. Po topické aplikaci přípravku Terbinafin Sandoz se systémové známky předávkování nepředpokládají. Při náhodném požití je nutno přijmout příslušná symptomatická opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro použití v dermatologii; jiná antimykotika pro lokální aplikaci

ATC kód: D01AE15

Mechanismus účinku

Přípravek Terbinafin Sandoz je původní patentovanou lékovou formou terbinafinu, která je založena na hydroxypropylchitosanu k dodání léčivé látky do nehtů.

Terbinafin je allylamin, který má u mykotických infekcí vyvolaných dermatofyty, jako je *Trichophyton* (např. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* a *Epidermophyton floccosum* široké spektrum antimykotické aktivity. V nízkých koncentracích je terbinafin fungicidní vůči dermatofytům a plísním. Aktivita proti kvasinkám je v závislosti na druhu fungicidní (např. *Pityrosporum orbiculare* nebo *Malassezia furfur*) nebo fungistatická.

Terbinafin v časně fázi specificky interferuje s biosyntézou sterolů. To vede k nedostatku ergosterolu a k intracelulární akumulaci skvalenu, což vede ke smrti mykotické buňky. Terbinafin působí prostřednictvím inhibice skvalenepoxidázy v buněčné membráně mykotické buňky. Enzym skvalenepoxidáza není napojen na systém cytochromu P450. Terbinafin nemá vliv na metabolismus hormonů ani jiných látek.

Informace z klinických hodnocení:

Klinická účinnost

Dospělá populace

Studie PM1331

Mírná až středně závažná onychomykóza: studie PM1331, randomizovaná, dvojitě zaslepená, vehikulem a aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III, porovnávala léčbu přípravkem Terbinafin Sandoz s topickým vehikulem a 5% amorolfinem jako aktivním komparátorem. Přípravek Terbinafin Sandoz nebo vehikulum byly aplikovány jednou denně po dobu prvních 4 týdnů a jednou týdně další 44 týdnů po celkovou dobu 48 týdnů. Amorolfin byl kvůli svým jiným charakteristikám a postupům odstraňování aplikován v otevřeném uspořádání jednou týdně po dobu 48 týdnů.

Bylo randomizováno celkem 953 pacientů, jimž byla podávána hodnocená medikace (populace všech zařazených pacientů; intent-to-treat population): 406 do skupiny léčené přípravkem Terbinafin Sandoz, 410 do skupiny léčené vehikulem a 137 do skupiny léčené aktivním komparátorem (5% amorolfin).

Cílové parametry účinnosti byly vyhodnoceny na konci doby sledování (60. týden). Všechna vyhodnocení byla prováděna na cílovém nehtu palci u nohy. Cílové parametry účinnosti zahrnovaly:

- *míru úplného vyléčení:* šlo o soubor negativní KOH mikroskopie, negativní kultivace dermatofytů a žádného reziduálního klinického postižení (nehet je zcela čistý).
- *míra odpovědi:* šlo o soubor negativní KOH mikroskopie, negativní kultivace dermatofytů a $\leq 10\%$ reziduálního postižení.

- *míra mykologického vyléčení*: šlo o soubor negativní KOH mikroskopie a negativní kultivace dermatofytů.

Tabulka 2 shrnuje výsledky primárního a klíčových sekundárních cílových parametrů.

Tabulka 2: PM1331: výsledky primárního a klíčových sekundárních cílových parametrů hodnocení v 60. týdnu (ITT)

Cílový parametr	Terbinafin Sandoz (n = 406)	Vehikulum (n = 410)	Amorolfin (n = 137)	Poměr šancí (95% CI)	
				Terbinafin versus vehikulum	Terbinafin Sandoz versus amorolfin
Míra úplného vyléčení	5,67 %	2,20 %	2,92 %	2,68 (1,22; 5,86)*	2,00 (0,68; 5,88)
Míra odpovědi	6,65 %	3,41 %	3,65 %	2,02 (1,04; 3,90)*	1,88 (0,71; 4,98)
Míra mykologického vyléčení	20,44 %	12,20 %	18,98 %	1,85 (1,26; 2,71)**	1,10 (0,67; 1,79)

CI = interval spolehlivosti; ITT = populace všech zařazených pacientů.

Logistický regresní model zahrnující faktor léčby (přístup posledního provedeného pozorování).

* p < 0,05; ** p < 0,025

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Terbinafin Sandoz u dětí do 2 let věku nebyla dosud stanovena.

U věkové skupiny 2 až 17 let byla snášenlivost a účinnost přípravku Terbinafin Sandoz hodnocena v multicentrické otevřené studii u 20 pediatrických pacientů (16 dětí ve věku 2 až 11 let a 4 dospívající ve věku mezi 12 a 17 lety) s mírnou až středně závažnou onychomykózou nehtů na prstech u nohou (Study PM Ped-004).

Primárním cílovým parametrem byla lokální snášenlivost v místě aplikace kdykoli během studie. Během celé doby léčby se vyskytlo 6 mírných příhod podráždění u 3 dětí. Příhody podráždění kůže vymizely a nevedly k vysazení léčby. Pokud jde o účinnost, 2/12 (16,7 %) dětí a 2/4 (50 %) dospívajících dosáhlo při následném sledování úplného vyléčení (populace všech zařazených pacientů).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Terbinafin ve formě léčivého laku na nehty prokázal dobré vlastnosti pronikání skrz keratin. Dosažení fungicidních koncentrací v místě infekce vede k tomu, že léčivá látka inhibuje skvalenepoxidázu, což má fungistatické a fungicidní účinky (viz bod 5.1).

S ohledem na omezenost oblasti ošetřované topickou cestou podání je množství terbinafinu, které se dostane do systémového oběhu po léčbě přípravkem Terbinafin Sandoz, zanedbatelné. Průměrné plasmatické koncentrace terbinafinu v ustáleném stavu (\pm standardní odchylka [SD]) po aplikaci přípravku Terbinafin Sandoz jednou týdně (197 ± 134 pg/ml) jsou o více než 3 řády nižší než plasmatické koncentrace dosahované po perorálním podání terbinafinu ($1,70 \pm 0,77$ μ g/ml). Po dlouhodobém používání přípravku Terbinafin Sandoz (po dobu až 52 týdnů) nejsou žádné známky akumulace léčiva v těle.

Průměrné koncentrace terbinafinu v nehtu v ustáleném stavu (\pm SD) po aplikaci přípravku Terbinafin Sandoz jednou týdně (9245 ± 6325 μ g/g) jsou o více než 3 řády vyšší (až 11000násobně) než koncentrace dosahované po perorálním podávání terbinafinu ($1,01$ μ g/g). Koncentrace v nehtu v ustáleném stavu dosahované pomocí topického přípravku Terbinafin Sandoz byly rovněž o mnoho řádů vyšší než minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro dermatofyty (≥ 500 000 MIC).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje dostupné pro perorální terbinafin získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Předklinické údaje dostupné pro přípravek Terbinafin Sandoz vykazují minimální potenciál k podráždění kůže. Senzitizační studie prokázaly, že přípravek Terbinafin Sandoz je prost alergenního

potenciálu. Fototoxický potenciál přípravku Terbinafin Sandoz 10% byl hodnocen pomocí umělého slunce, přičemž žádné fototoxické účinky pozorovány nebyly.

Ve studiích dermální (semiokluzivní) toxicity na zvířatech nebyly u přípravku Terbinafin Sandoz 10% nebo 15% pozorovány žádné léčivem vyvolané systémové účinky, přičemž v místě aplikace nebyly pozorovány žádné nebo byly pozorovány jen mírné lokální známky podráždění (erytém, strupy, olupování).

Plazmatické hladiny terbinafinu jak po 4 týdnech, tak po 9 týdnech každodenní dermální aplikace přípravku Terbinafin Sandoz (5%, 10% a 15% terbinafin) vykazovaly nízkou systémovou expozici terbinafinu bez detekovatelné závislosti na dávce.

Studie hodnocení rizika pro životní prostředí prokázaly, že hydrochlorid terbinafinu může představovat riziko pro vodní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol (96%) (V/V)
Hydroxypropylpoliglusam
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření lahvičky: 6 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby obsah nevyschl.

Lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento léčivý přípravek je hořlavý. Chraňte před zdroji tepla a otevřeným ohněm.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Léčivý lak na nehty je naplněn v lahvičce ze skla třídy III s aplikátorem z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE). Aplikátor obsahuje krátkou špachtli z LDPE, která je připojena k polypropylenovému šroubovacímu uzávěru lahvičky. Uzávěr lahvičky slouží také jako držák lahvičky.

Velikosti balení: 3,3 ml, 6,6 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

26/271/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 10. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024