

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru de lac de unghii medicamentos conține clorhidrat de terbinafină, echivalentul a terbinafină 78,22 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Un mililitru de lac de unghii medicamentos conține etanol 616 mg (96%).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Lac de unghii medicamentos

Soluție incoloră, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții fungice ușoare până la moderate ale unghiilor cauzate de dermatofiți și/sau alți fungi sensibili la terbinafină.

Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos este indicat pentru adulți.

Trebuie luate în considerare reglementările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antifungice.

4.2 Doze și mod de administrare

Lacul de unghii medicamentos este indicat pentru aplicare pe unghiile de la mâini și de la picioare.

Doze

După o perioadă inițială de 4 săptămâni de tratament zilnic, Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos trebuie aplicat pe unghiile afectate o dată pe săptămână.

În general, durata tratamentului pentru unghiile de la mâini este de 6 luni, în timp ce pentru unghiile de la picioare este de aproximativ 9 până la 12 luni.

Trebuie luată în considerare și o terapie orală suplimentară în cazul unui răspuns inadecvat la tratamentul topic la finalul perioadei de tratament, dar și în cazurile de infecție severă a unghiilor, incluzând una sau mai multe unghii de la mâini sau picioare și/sau implicarea matricei. În aceste situații trebuie solicitat sfatul medicului.

Dozarea la categoriile speciale de pacienți:

Copii și adolescenți

Nu s-au stabilit încă siguranța și eficacitatea Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. Datele disponibile privind administrarea la copii și adolescenți sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

Numai utilizare cutanată (pentru aplicare pe unghii).

Înainte de aplicarea Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos, îndepărtați oja sau orice alt produs cosmetic de pe unghii și de pe pielea din jurul unghiilor. Curățați și uscați bine zonele afectate.

Aplicați Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos pe toată suprafața unghiei, 5 mm pe pielea din jurul unghiei, și, dacă este posibil, sub marginea unghiei libere, precum și pe pielea de sub unghie, într-un strat subțire, folosind aplicatorul. Așteptați aproximativ 30 de secunde până când lacul s-a uscat complet. Unghiile tratate nu trebuie spălate sau umezite timp de cel puțin 6 ore. De aceea, se recomandă aplicarea seara, înainte de culcare, după baie sau duș. După acest timp, se pot urma practicile igienei normale.

Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos nu necesită îndepărtare cu solvenți sau substanțe abrazive (adică pilitura unghiilor). Este suficient să spălați atent unghiile cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În ceea ce privește toate tratamentele topice ale onicomicozei, în cazul în care sunt implicate mai mult de 3 unghii sau mai mult de jumătate din patul unghial este modificat sau este implicată și matricea unghiilor și, în caz de factori predispozanți precum diabetul zaharat și afecțiunile imune, trebuie luată în considerare o terapie sistemică suplimentară.

Rezultatele tratamentului pot fi influențate de durata bolii, gradul de afectare a plăcii unghiei și grosimea unghiei.

Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos este indicat numai pentru uz extern.

Pacienții cu antecedente de diabet zaharat, afecțiuni imune, boli vasculare periferice, unghii grav deteriorate, dureroase sau rănite, afecțiuni ale pielii precum psoriazis sau orice altă boală de piele cronică, sindromul unghiilor galbene (edem la nivelul membrelor inferioare, tulburări ale respirației și colorare galbenă a unghiilor) trebuie să ceară sfatul medicului înainte de a începe tratamentul.

Trebuie evitat contactul cu orice altă parte a corpului neafectată până când lacul este complet uscat. În caz de contact accidental cu ochii sau mucoasele, poate să apară iritare. În caz de contact accidental cu aceste zone, clătiți bine cu apă.

Nu a fost evaluat impactul ojei sau al altor produse cosmetice asupra eficacității Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos.

Copii și adolescenți

Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârstă mai mică de 18 ani deoarece nu există date clinice referitoare la această categorie de vârstă.

Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos conține 616 mg alcool (etanol) în fiecare ml de soluție. Acesta poate crea o senzație de arsură pe pielea deteriorată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune. Cu toate acestea, după aplicarea produsului conform recomandărilor, biodisponibilitatea sistemică a terbinafinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), prin urmare, nu sunt prevăzute interacțiuni sistemice.

Nu trebuie utilizate alte medicamente pe zonele afectate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile despre utilizarea terbinafinei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au indicat efecte nocive asupra sarcinii sau a sănătății fătului (vezi pct. 5.3).

Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Terbinafina este excretată în laptele matern. După utilizarea topică, este așteptată doar o expunere sistemică redusă.

Terbinafina trebuie utilizată la mamele care alăptează, numai dacă beneficiul este mai mare decât riscul asupra copilului. În plus, sugarii nu trebuie lăsați să intre în contact cu zona tratată.

Fertilitatea

Nu au fost observate efecte ale terbinafinei asupra fertilității în studiile efectuate la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adulți

Profilul de siguranță al Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos la adulți se bazează pe datele cumulate din 2 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu vehicul (PM1331 și PM0731) efectuate la pacienți cu onicomicoză ușoară până la moderată.

Un total de 556 de pacienți au fost tratați cu Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos conform schemei de dozare recomandată și 454 de pacienți au fost tratați cu vehicul. Cea mai frecvent raportată reacție adversă a medicamentului a fost apariția eritemului la nivelul locului de aplicare (0,9% din grupa tratată cu Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos; nicio reacție raportată în grupa tratată cu vehicul). Toate reacțiile de apariție a eritemului au fost ușoare și tranzitorii.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Tabelul 1 cuprinde reacțiile adverse care au fost raportate la pacienții cu onicomicoză care au utilizat Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos. Frecvența este definită ca: *foarte frecvente* ($\geq 1/10$), *frecvente* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mai puțin frecvente* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *rare* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *foarte rare* ($< 1/10000$), *cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse la pacienții cu onicomicoză tratați cu Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme, organe	Frecvență	Reacții adverse
--	-----------	-----------------

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Eritem Iritație pe piele
--	---------------------	-----------------------------

Populația pediatrică

Siguranța Exoteryn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos a fost evaluată la 20 de pacienți cu onicomicoză ușoară până la moderată, cu vârste cuprinse între 2 și 17 ani, care au participat la un studiu deschis de fază III (PM Ped-004). Reacția adversă raportată cel mai frecvent la copii și adolescenți a fost iritarea pielii la nivelul locului de aplicare, raportată la 3 din 16 copii (18,8%) cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani. Nu au fost raportate evenimente adverse la cei 4 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani. Evenimentele de iritație a pielii au fost ușoare și tranzitorii la copii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1, București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Datorită căii de administrare, este puțin probabil să se producă supradozaj. Nu sunt așteptate semne de supradozaj în urma administrării topice de Exoteryn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos. În cazul ingestiei accidentale, trebuie luate măsuri simptomatice adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antifungice de uz dermatologic; Alte antifungice de uz local, codul ATC : D01AE15

Mecanism de acțiune

Exoteryn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos este o formulare originală brevetată de terbinafină, pe bază de hidroxipropilchitosan pentru eliberarea substanței active la nivelul unghiei.

Terbinafina este o alilamină care are un spectru larg de activitate antifungică în infecțiile fungice cauzate de dermatofiti precum *Trichophyton* (de exemplu *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* și *Epidermophyton floccosum*. În concentrații scăzute, terbinafina este fungicidă împotriva dermatofitelor și mucegaiurilor. Activitatea împotriva levurilor este fungicidă (de exemplu *Pityrosporum orbiculare* sau *Malassezia furfur*), sau fungistatică, în funcție de specie.

Terbinafina interferează specific cu biosinteza sterolilor fungici într-o etapă incipientă. Aceasta determină deficit de ergosterol și acumularea intracelulară de squaleni, determinând moartea celulei fungice. Terbinafina acționează prin inhibarea squalen-epoxidazei de la nivelul membranei celulei fungice. Această enzimă este independentă de sistemul enzimatic al citocromului P450. Terbinafina nu influențează metabolismul hormonilor sau al altor medicamente.

Informații obținute din studiile clinice:

Eficacitatea clinică

Adulți

Studiul PM1331

Onicomicoză ușoară până la moderată: Studiul PM1331 este un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu vehicul și referință activă care a comparat tratamentul cu Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos cu vehiculul topic și amorolfina 5% ca referință activă. Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos sau vehiculul au fost aplicate o dată pe zi în primele 4 săptămâni și o dată pe săptămână timp de 44 de săptămâni, pentru o perioadă totală de 48 de săptămâni. Amorolfina a fost aplicată o dată pe săptămână, timp de 48 de săptămâni, într-o manieră liberă, datorită diferitelor caracteristici ale produsului și procedurilor de îndepărtare.

Un total de 953 de pacienți au fost randomizați și distribuiți categoriilor de medicamente din studiu: 406 în categoria celor tratați cu Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos, 410 în categoria celor tratați cu vehiculul și 137 în categoria celor tratați cu referință activă (amorolfină 5%).

Punctele finale de eficacitate au fost evaluate la sfârșitul monitorizării (săptămâna 60). Toate evaluările au fost făcute pe unghia mare de la piciorul pacienților țintă. Obiectivele de eficacitate au inclus:

- *Rata de vindecare completă:* Acesta a fost un compozit de microscopie KOH, cultură negativă pentru dermatofiți și nicio implicare clinică reziduală (unghia complet transparentă).
- *Rata de răspuns:* Acesta a fost un compozit de microscopie KOH negativ, cultură negativă de dermatofiți și implicare reziduală $\leq 10\%$.
- *Rata de vindecare micologică:* Acesta a fost un compozit de microscopie KOH negativă pentru dermatofiți.

Tabelul 2 cuprinde rezultatele obiectivelor de eficacitate primare și secundare cheie.

Tabelul 2: PM1331: Rezultatele obiectivului final al eficienței primare și secundare cheie în săptămâna 60 (populația ITT)

Obiectiv	Exoterfyn 78,22 mg/ml Lac de unghii medicamentos (N = 406)	Vehicul (N = 410)	Amorolfina (N = 137)	Raportul de cote (95% Î)	
				Exoterfyn 78,22 mg/ml Lac de unghii medicamentos versus Vehicul	Exoterfyn 78,22 mg/ml Lac de unghii medicamentos versus Amorolfina
Rata de vindecare completă	5,67%	2,20%	2,92%	2,68 (1,22; 5,86)*	2,00 (0,68; 5,88)
Rata de răspuns	6,65%	3,41%	3,65%	2,02 (1,04; 3,90)*	1,88 (0,71; 4,98)
Rata de vindecare micologică	20,44%	12,20%	18,98%	1,85 (1,26; 2,71)**	1,10 (0,67; 1,79)

Î = Interval de încredere; ITT = Intent-to-treat.

Logistic regression model including factor for treatment (last observation carried forward approach).

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

Copii

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos la copiii cu vârste mai mici de 2 ani,

Pentru grupul cu vârstă cuprinsă între 2 și 17 ani, tolerabilitatea și eficacitatea Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos au fost evaluate într-un studiu multi-centru deschis pe 20 de pacienți copii (16 copii cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani și 4 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani) cu onicomicoză ușoară până la moderată a unghiilor de la picioare (Studiul PM Ped 004).

Obiectivul principal a fost tolerabilitatea locală la locul de aplicare în orice moment al studiului. Pe întreaga perioadă de tratament, au apărut 6 evenimente ușoare de iritare a pielii la 3 copii. Evenimentele de iritare a pielii au trecut și nu au condus la întreruperea tratamentului. În ceea ce privește eficacitatea, 2/12 (16,7%) copii și 2/4 (50%) dintre adolescenți s-au vindecat complet (populație ITT).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lacul de unghii medicamentos cu terbinafină a demonstrat proprietăți bune de permeabilitate prin keratină. Prin atingerea concentrațiilor fungicide la locul infecției, substanța activă duce la inhibarea squalen epoxidazei, care are un efect fungistatic și fungicid (vezi pct. 5.1).

Având în vedere suprafața limitată tratată pe calea de administrare topică, cantitatea de terbinafină care ajunge în circulația sistemică după aplicarea Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos este neglijabilă. Concentrațiile plasmatice medii de terbinafină în starea de echilibru (\pm deviație standard [SD]) după aplicare săptămânală de Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos (197 ± 134 pg/mL) sunt de 3 ori mai mici decât cele obținute după administrarea orală de terbinafină (1.70 ± 0.77 μ g/mL). După utilizarea prelungită a Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos (până la 52 de săptămâni), nu există indicii de acumulare a medicamentului în organism.

Concentrațiile medii de terbinafină în unghie la starea de echilibru (\pm SD) după o aplicare săptămânală de Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos (9245 ± 6325 μ g/g) sunt de 3 ori mai mari (până la 11000 ori) decât cele obținute după administrare orală de terbinafină (1,01 μ g/g). Concentrațiile la nivelul unghiei în starea de echilibru după aplicarea Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos au fost cu mult mai mari decât concentrația minimă inhibitoare (CMI) pentru dermatofiți (≥ 500000 CMI).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice disponibile pentru terbinafină administrată pe cale orală nu au evidențiat niciun risc special la om, pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen și toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

Datele preclinice disponibile pentru Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos prezintă un potențial mic de iritare pe piele. Studiile de sensibilizare au arătat că Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos este lipsit de potențial alergen. Potențialul fototoxic al Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos 10% a fost investigat cu lumina soarelui artificială și nu s-a detectat niciun efect fototoxic.

În studiile de toxicitate cutanată la animale (semiocluzivă), nu s-a observat niciun efect sistemic indus de medicamente la administrare de Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos 10% sau 15% în timp ce nu au existat sau au existat semne ușoare de iritație (eritem, cruste, exfoliere) vizibile la locul aplicării.

Nivelurile plasmatice de terbinafină după aplicare cutanată zilnică timp de 4 săptămâni și 9 luni de Exoterfyn 78,22 mg/ml lac de unghii medicamentos (5%, 10%, 15% terbinafină) au arătat o expunere sistemică scăzută la terbinafină, fără toleranță la doză detectabilă.

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că clorhidratul de terbinafină poate prezenta un risc pentru compartimentele acvatice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol (96 %)

Hidroxiopropil chitosan

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
6 luni după prima deschidere a tubului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare a temperaturii.

Păstrați flaconul bine închis pentru a evita uscarea conținutului.

Păstrați flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament este inflamabil. A se păstra departe de căldură și foc deschis.

Pentru condițiile de depozitare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Lacul de unghii medicamentos este ambalat într-un flacon de sticlă transparentă de tip III, cu un aplicator din polietilenă de densitate joasă (PEJD). Aplicatorul încorporează o spatulă scurtă din LDPE, atașat la un capac cu filet din polipropilenă. Capacul sticlei servește atât pentru suport cât și pentru închiderea sticlei.

Mărimi de ambalaj: 3,3 ml, 6,6 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament poate fi dăunător pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13685/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023