

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

EXOTERBYN 78,22 mg/ml ljekoviti lak za nokte

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml ljekovitog laka za nokte sadrži terbinafinklorid što odgovara količini od 78,22 mg terbinafina

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml ljekovitog laka za nokte sadrži 616 mg etanola (96 %)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ljekoviti lak za nokte.

Prozirna, bezbojna otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Za liječenje blagih do umjerenih gljivičnih infekcija noktiju uzrokovanih dermatofitima i/ili drugim gljivicama osjetljivim na terbinafin.

Exoterbyn je indiciran u odraslih.

Treba se pridržavati službenih smjernica o odgovarajućoj primjeni antifungalnih lijekova.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Ljekoviti lak za nokte namijenjen je za primjenu na noktima ruku i nogu.

Doziranje

Nakon početnog 4 tjednog razdoblja svakodnevnog liječenja, Exoterbyn treba mazati na zahvaćene nokte jedanput tjedno.

Općenito, preporučeno trajanje liječenja za nokte na rukama iznosi otprilike 6 mjeseci, a za nokte na nogama 9 do 12 mjeseci.

U slučajevima neadekvatnog odgovora na lokalno liječenje na kraju preporučenog terapijskog perioda, te u slučajevima teške infekcije noktiju, kada su uključeni jedan ili više noktiju na prstima i/ili nogama i/ili

je zahvaćen matriks nokta, treba razmotriti dodatnu oralnu terapiju. U tim slučajevima treba potražiti liječnički savjet.

*Doziranje u posebnim skupinama bolesnika*

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Exoterbyn u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina nije utvrđena. Dostupni podaci vezani za primjenu u djece i adolescenata opisani su u dijelu 4.8 i 5.1

### Način primjene

Za kožu (za primjenu na noktima)

Prije nanošenja Exoterbyn ljekovitog laka za nokte, uklonite s noktiju i kože koja je neposredno uz nokat, sav lak za nokte ili druge kozmetičke proizvode. Očistite i temeljito osušite zahvaćena područja.

Nanesite Exoterbyn ljekoviti lak za nokte u tankom sloju pomoću aplikatora na cijelu površinu zahvaćenih noktiju, 5 mm okolne kože i, ako je moguće, ispod slobodnog ruba nokta, kao i na kožu ispod nokta. Pričekajte 30 sekundi dok se lak potpuno ne osuši. Tretirani nokti ne smiju se prati ili močiti najmanje 6 sati. Stoga se preporučuje lak nanijeti navečer prije spavanja i nakon tuširanja ili kupanja. Nakon što ovo vrijeme prođe mogu se nastaviti slijediti uobičajeni higijenski postupci.

Exoterbyn ljekoviti lak za nokte ne treba uklanjati nikakvim otapalom ili abrazivnim metodama (npr. turpijanjem noktiju). Dovoljno je pažljivo oprati nokte vodom.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Kako i kod svih lokalno liječenih onihomikoza, u slučajevima kada je zahvaćeno više od 3 nokta ili je promijenjeno više od pola ploče nokta ili je zahvaćen matriks nokta, te u slučajevima prisutnosti predisponirajućih čimbenika poput šećerne bolesti, te imunosnih poremećaja, treba razmotriti primjenu sistemske terapije u liječenju.

Trajanje bolesti, opseg zahvaćenosti ploče nokta i debljina nokta mogu utjecati na rezultate terapije.

Exoterbyn ljekoviti lak za nokte namijenjen je samo za vanjsku primjenu.

Bolesnici koji u anamnezi imaju šećernu bolest, poremećaj imunosnog sustava, perifernu bolest krvnih žila, ozlijeđene, bolne ili ozbiljno oštećene nokte, kožnu bolest poput psorijaze ili neku drugu kroničnu kožnu bolest te sindrom žutog nokta (edem u donjim ekstremitetima, poremećaj disanja, žuta boja noktiju) trebaju potražiti liječnički savjet prije početka liječenja.

Treba izbjegavati kontakt s bilo kojim drugim dijelom tijela, a koji ne spada u zahvaćeno područje dok se lak u potpunosti ne osuši. Nadraženosť se može javiti u slučaju slučajnog kontakta s očima ili sluznicom. Ukoliko je došlo do slučajnog kontakta s tim područjima, temeljito ih isperite pod mlazom vode.

Utjecaj kozmetičkog laka za nokte ili drugih kozmetičkih proizvoda za nokte na djelotvornost Exoterbyn ljekovitog laka za nokte nije procijenjena.

#### Pedijatrijska populacija

Exoterbyn ljekoviti lak za nokte ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka kliničkog iskustva u ovoj dobnoj skupini.

Exoterbyn ljekoviti lak za nokte sadrži 616 mg alkohola (etanola) u jednom mililitru otopine. To može uzrokovati peckanje na oštećenoj koži.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Ipak, nakon lokalne primjene u preporučenoj dozi, sistemska bioraspoloživost terbinafina smatra se zanemarivom (vidjeti dio 5.2), stoga se sistemske interakcije ne očekuju.

Drugi lijekovi ne smiju se koristiti na oboljelom području.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni terbinafina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na trudnoću ili zdravlje fetusa (vidjeti dio 5.3).

Exoterbyn ljekoviti lak za nokte ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće osim ako zaista nije neophodno.

##### Dojenje

Terbinafin se izlučuje u majčino mlijeko. Nakon lokalne primjene očekuje se samo niska sistemska izloženost.

Terbinafin se smije primjenjivati kod dojilja samo ako očekivana korist nadilazi mogući rizik za dojenče. Dojenče ne smije doći u dodir s bilo kojim dijelom tretiranog područja.

##### Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu uočeni učinci terbinafina na plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Exoterbyn ljekoviti lak za nokte ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

##### *Odrasli*

Sigurnosni profil Exoterbyn laka za nokte u odraslih temelji se na skupnim podacima iz 2 randomizirana dvostruko slijepa, vehikulumom kontrolirana ispitivanja (PM1331 i PM0731) u ispitanika s blagom do umjerenom onihomikozom. Ukupno 556 ispitanika primalo je s Exoterbyn ljekoviti lak za nokte u preporučenoj dozi, a 454 ispitanika primalo je vehikulum. Najčešće prijavljena nuspojava lijeka bila je eritem (0,9% u skupini koja je primala terbinafin; u skupini koja je primala vehikulum, eritem nije prijavljen). Sve prijavljene nuspojave eritema bile su blage i prolazne.

### Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 sažima nuspojave prijavljene u bolesnika s onihomikozom koji su liječeni s Exoterbyn lijekovitim lakom za nokte.

Učestalost je definirana kako slijedi: *vrlo često* ( $\geq 1/10$ ); *često* ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); *manje često* ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); *rijetko* ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); *vrlo rijetko* ( $< 1/10000$ ); *nepoznato* (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Nuspojave u bolesnika s onihomikozom liječenih Exoterbin lijekovitim lakom za nokte**

Klasa organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	eritem iritacija kože

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene lijekovitog laka za nokte Exoterbyn ocjenjivana je u 20 pedijatrijskih ispitanika, u dobi od 2 do 17 godina, s blagom do umjerenom onihomikozom, koji su sudjelovali u otvorenom ispitivanju Faze III (PM Ped-004). Najčešće prijavljena nuspojava lijeka u pedijatrijskih ispitanika bila je iritacija kože. Prijavljena je kod 3 od 16 djece (18,8%) u dobi od 2 do 11 godina. Nuspojava je bila lokalizirana na mjestu primjene. Kod 4 adolescenta u dobi od 12 do 17 godina nisu zabilježene nuspojave. Iritacija kože u djece bila je blaga i prolazna.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Zbog puta primjene lijeka, mogućnost predoziranja je malo vjerojatna. Ne očekuju se znakovi sistemskog predoziranja nakon lokalne primjene Exoterbyn lijekovitog laka za nokte. U slučaju nehotične oralne primjene lijeka, potrebno je primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antimikotici dermatici; ostali antimikotici za lokalnu primjenu  
ATK oznaka: D01AE15

### Mehanizam djelovanja

Exoterbyn lijekoviti lak za nokte je originalno patentirana formulacija terbinafina, na bazi hidroksipropil kitozana koji isporučuje djelatnu tvar noktima.

Terbinafin je alilamin koji ima široki spektar antimikotičkog djelovanja kod gljivičnih infekcija uzrokovanih dermatofitima kao što su *Trichophyton* (npr. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* i *Epidermophyton floccosum*. U niskim koncentracijama terbinafin ima fungicidno djelovanje na dermatofite i plijesni. Na kvasnice djeluje fungicidno (npr. *Pityrosporum orbiculare* ili *Malassezia furfur*) ili fungistatski, ovisno o vrsti.

Terbinafin sprječava rane korake biosinteze gljivičnih sterola. To dovodi do manjka ergosterola i unutarstaničnog nakupljanja skvalena što rezultira smrću stanice gljivice. Terbinafin djeluje inhibicijom

skvalen epoksidaze u staničnoj membrani gljivice. Enzim skvalen epoksidaza nije povezan sa sustavom citokroma P-450. Terbinafin time ne utječe na metabolizam hormona ili drugih lijekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja:

Klinička učinkovitost

*Odrasli*

Ispitivanje PM1331

*Blaga do umjerena onihomikoza:* Randomizirano, dvostruko slijepo, vehikulumom i aktivnim referentom kontrolirano ispitivanje PM1331 Faze III, uspoređuje liječenje Exoterbynom u odnosu na učinak topikalnog vehikuluma i učinak 5% amorolfinu kao aktivnog referenta s drugom djelatnom tvari. Exoterbyn i vehikulum primjenjivali su se jedanput dnevno tijekom prva 4 tjedna i jednom tjedno tijekom sljedeća 44 tjedna, kroz ukupni period od 48 tjedana. Amorolfin se primjenjivao jednom tjedno tijekom svih 48 tjedana u otvorenom dijelu ispitivanja zbog različitih karakteristika ovog lijeka i različitog postupka uklanjanja. Ukupan broj od 953 ispitanika randomiziran je i podijeljen u ispitivane skupine lijekova (ispitanici s namjerom liječenja): 406 u skupinu koja je primala Exoterbyn, 410 u skupinu koja je dobivala vehikulum i 137 u skupinu s aktivnim referentom (amorolfin 5%).

Ukupna učinkovitost procijenjena je na kraju perioda praćenja (60. tjedana). Sve procjene rađene su na ciljnom velikom noktu na nozi. Ukupna učinkovitost uključivala je:

- *Stopu potpunog izlječenja:* sastojala se od negativne KOH mikroskopije, negativne kulture dermatofita i bez rezidualne kliničke zahvaćenosti (nokat potpuno čist)
- *Stopu odgovora:* sastojala se od negativne KOH mikroskopije, negativne kulture dermatofita i ≤ 10% rezidualne zahvaćenosti.
- *Stopu mikološkog izlječenja:* sastoji se od negativne KOH mikroskopije i negativne kulture dermatofita.

Tablica 2 prikazuje rezultate primarnih i ključnih sekundarnih točaka učinkovitosti.

**Tablica 2: PM1331: rezultati primarnih i ključnih sekundarnih točaka učinkovitosti u 60. tjednu (ITT populacije)**

Krajnja učinkovitost	Exoterbyn (N=406)	Vehikulum (N=410)	Amorolfin (N=137)	Omjer vjerojatnosti (95% CI)	
				Exoterbyn versus vehikulum	Exoterbyn versus amorolfin
Stopa potpunog izlječenja	5,67%	2,20%	2,92%	2,68 (1,22; 5,86)*	2,00 (0,68; 5,88)
Stopa odgovora	6,65%	3,41%	3,65%	2,02 (1,04; 3,90)*	1,88 (0,71; 4,98)
Stopa mikološkog izlječenja	20,44%	12,20%	18,98%	1,85 (1,26; 2,71)**	1,10 (0,67; 1,79)

CI: interval pouzdanosti (*eng. confidence interval*); ITT = s namjerom liječenja (*eng. Intent-to-treat*)  
Logistički regresijski model koji uključuje faktor liječenja (pristup zadnjem provedenom praćenju).

\* p < 0.05, \*\* p < 0.025

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost primjene Exoterbyn lijekovitog laka za nokte u djece mlađe od 2 godine nije utvrđena.

U grupi djece od 2 do 17 godina podnošljivost i djelotvornost Exoterbyn ljeovitog laka za nokte procijenjena je u multicentričnoj otvorenoj studiji na 20 pedijatrijskih ispitanika (16 djece u dobi između 2 i 11 godina i 4 adolescenta u dobi između 12 i 17 godina) s blagom do umjerenom onihomikozom nokta na nozi (studija PM Ped 004).

Primarna učinkovitost bila je podnošljivost na mjestu lokalne primjene bilo kada u tijeku ispitivanja. Tijekom cijelog ispitivanja zabilježeno je 6 blažih iritacija kože kod 3 djece. Pojave iritacije kože bile su prolaznog karaktera i nisu dovele do prekida liječenja. Što se tiče djelotvornosti, 2/12 (16,7%) djece i 2/4 (50%) adolescenata postiglo je potpuno izlječenje u daljnjem praćenju (ITT populacija).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Terbinafin medicinski lak za nokte pokazao je dobru permeabilnost kroz keratin. Postizanjem fungicidnih koncentracija na mjestu infekcije djelatna tvar inhibira skvalen epoksidazu što dovodi do fungistatičnog i fungicidnog djelovanja (vidjeti dio 5.1).

S obzirom na ograničeno područje koje se lokalno tretira, količina terbinafina koja dospije u sistemsku cirkulaciju nakon liječenja lijekom Exoterbyn je zanemariva. Prosječna koncentracija terbinafina u plazmi nakon lokalne primjene Exoterbyn ljeovitog laka za nokte jednom tjedno u stanju dinamičke ravnoteže ( $\pm$  standardno odstupanje [SD]) ( $197 \pm 134$  pg/ml) manja je za više od 3 puta od one dobivene nakon oralne primjene terbinafina ( $1,70 \pm 0,77$   $\mu$ g/ml). Nakon duže primjene Exoterbyn ljeovitog laka za nokte (do 52 tjedna) nema znakova nakupljanja lijeka u organizmu.

Prosječna koncentracija terbinafina u noktu u stanju dinamičke ravnoteže ( $\pm$  SD) ( $9245 \pm 6325$   $\mu$ g/g) nakon lokalne primjene Exoterbyn ljeovitog laka za nokte jednom tjedno je više od 3 puta veća (do 11000 puta veća) od one dobivene nakon oralne primjene terbinafina (1,01  $\mu$ g/g). Koncentracije Exoterbyn ljeovitog laka za nokte u noktu nakon lokalne primjene u stanju dinamičke ravnoteže su također bile puno više od minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) za dermatofite ( $\geq 500,000$  MIC).

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Dostupni neklinički podaci za Exoterbyn pokazuju minimalni potencijal za iritacije na koži.

Ispitivanja senzibilizacije pokazala su da Exoterbyn nema alergeni potencijal.

Fototoksični potencijal Exoterbyna 10 % ispitivan je korištenjem umjetnog sunčevog svjetla te fototoksični učinci nisu primijećeni.

U ispitivanjima dermalne (poluokluzivne) toksičnosti na životinjama nije primijećen sistemski učinak lijeka Exoterbyn u koncentraciji od 10% ili 15%, dok na mjestu primijene nisu zabilježeni ili su zabilježeni blagi lokalni znakovi iritacije (eritem, kraste, ljuštenje).

Razine terbinafina u plazmi nakon 4-tjedne i 9-mjesečne svakodnevne dermalne primjene Exoterbyna (5%, 10% i 15% terbinafina) pokazale su nisku sistemsku izloženost terbinafinu, neovisno o dozi.

Studije procjene rizika na okoliš pokazale su da terbinafinklorid može predstavljati rizik za vodna područja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

etanol (96%)  
hidrokipropilkitozan  
pročišćena voda.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice: 6 mjeseci

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.  
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu kako biste izbjegli hlapljenje sadržaja.  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Ovaj lijek je zapaljiv. Držati podalje od vrućine i otvorenog plamena.  
Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Ljekoviti lak za nokte puni se u prozirnu staklenu bočicu vrste III s aplikatorom od polietilena niske gustoće (LDPE). Aplikator sadrži kratku LDPE špatulu, pričvršćenu na polipropilenski navojni čep. Čep boce služi i kao držač i kao zatvarač boce.

Veličina pakiranja: 3,3 ml, 6,6 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodna tijela (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-110905071

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

06. rujna 2021./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-