

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20200237
Разрешение №	61963 / 22-03-2023
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Екзотербин 78,22 mg/ml лечебен лак за нокти
Exoterbyn 78,22 mg/ml medicated nail lacquer

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от лечебния лак за нокти съдържа тербинафинов хидрохлорид (*terbinafine hydrochloride*), еквивалентен на 78,22 mg тербинафин.

Помощно вещество с известно действие:

Един ml от лечебния лак за нокти съдържа 616 mg етанол (96 %).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Лечебен лак за нокти
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Леки до умерени гъбични инфекции на ноктите, причинени от дерматофити и/или други чувствителни към тербинафин гъбични инфекции.
Екзотербин е показан за употреба при възрастни.

Трябва да се вземат предвид официалните ръководства за подходяща употреба на противогъбични средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечебният лак за нокти е предназначен за прилагане върху ноктите на ръцете и краката.

Дозировка

След първоначално 4-седмично приложение всеки ден, Екзотербин трябва да се прилага върху засегнатите нокти веднъж седмично.

По принцип, продължителността на лечение на гъбични инфекции на ноктите на ръцете е около 6 месеца, като лечението на ноктите на краката е около 9 до 12 месеца.

В случай на недостатъчен отговор към локалното лечение в края на лечебния период и в случай на тежка гъбична инфекция на нокът, засягаща един или повече пръсти на ръцете и/или краката, и/или нокътното ложе, трябва да се обмисли приложение на допълнително перорално лечение. В такива случаи трябва да се направи консултация с лекар.

Дозировка при специални популации:

Педиатрична популация



Безопасността и ефикасността на Екзотербин при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години все още не е установена. Наличните понастоящем данни за деца и юноши са описани в точки 4.8 и 5.1.

Начин на приложение

Само за кожна употреба (за приложение върху ноктите)

Преди приложение на Екзотербин, отстранете останалия лак или други козметични продукти от ноктите и околната кожа. Почистете и подсушете добре засегнатите места.

Приложете Екзотербин, използвайки апликатора, като тънък слой върху цялата повърхност на засегнатите нокти, до 5 mm от околната кожа, и ако е възможно, под ъглите на ноктите, както и върху кожата под нокътя. Изчакайте около 30 секунди, докато лакът изсъхне напълно.

Третираните нокти не трябва да се мият или мокрят поне 6 часа. Затова се препоръчва да се прилага вечер, преди лягане, след къпане. След този период, може да се следват нормалните хигиенни навици.

Не е необходимо Екзотербин да се отстранява с някакъв разтворител или абразив (напр. пилена на нокти). Достатъчно е ноктите да се измият внимателно с вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както при всички локални лечения на онихомикоза, в случай на засягане на повече от 3 нокътя или повече от половината от нокътната плочка или ако е засегнато нокътното ложе, както и в случаи на предразполагащи фактори като диабет и имунни нарушения, трябва да се има предвид добавяне на системно лечение.

Продължителността на заболяването, степента на засягане на нокътната плочка, както и удебеляването на нокътя, може да повлияят резултатите от лечението.

Екзотербин е само за външна употреба.

Пациенти с анамнеза за диабет, нарушения на имунната система, периферни съдови заболявания, нараняване, болезнени или сериозно увредени нокти, кожни заболявания като псориазис или други хронични кожни състояния, както и синдром на жълтите нокти (оток в долните крайници, нарушения на дишането и оцветяване на нокътя в жълто) трябва да потърсят медицинска помощ преди започване на лечение.

Трябва да се избягва всеки контакт с части на тялото, които са различни от засегнатата площ, докато лакът напълно изсъхне. Може да се появи дразнене в случай на случаен контакт с очите или лигавиците. В случай на случаен контакт с тези повърхности, трябва да се изплакне обилно с течаща вода.

Няма данни за влиянието на лака за нокти или други козметични продукти за нокти върху ефикасността на Екзотербин.

Педиатрична популация

Екзотербин не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като липса на клиничен опит в тази възрастова група.

Екзотербин съдържа 616 mg алкохол (етанол) във всеки ml от разтвора. Може да причини усещане за парене при увредена кожа.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Въпреки това, ако се прилага както е препоръчително, системната бионаличност на тербинафин се счита за незначителна (вж. точка 5.2), така че не се очакват системни взаимодействия.

Други лекарствени продукти не трябва да се използват върху засегнатата повърхност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на тербинафин при бременни жени. Проучванията при животни не показват вредни ефекти по отношение на бременността или здравето на фетуса (вж. точка 5.3).

Екзотербин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Кърмене

Тербинафин се екскретира в кърмата. Очаква се ниска системна експозиция когато приложението е само локално.

Тербинафин трябва да се използва от кърмачки само ако очакваната полза оправдава риска за кърмачето. Допълнително, кърмачетата не трябва да влизат в контакт с лекуваната площ.

Фертилитет

Не са открити ефекти на тербинафин върху фертилитета при изследвания с животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Екзотербин не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Възрастни

Профилът на безопасност на Екзотербин при възрастни е основан на обобщени данни от 2 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания (PM1331 и PM0731) при пациенти с лека до умерена онихомикоза. 556 пациенти общо са лекувани с Екзотербин в препоръчителния дозов режим, а 454 пациенти са лекувани с плацебо. Най-често съобщаваните нежелани реакции са еритем (0,9% в рамото на Екзотербин; не са съобщавани случаи на еритем в плацебо рамото) на мястото на приложение. Всички случаи на еритем са били леки и преходни.

Табличен списък с нежеланите реакции

Таблица 1 обобщава нежеланите реакции, съобщавани при пациенти с онихомикоза, получаващи Екзотербин. Честотата е определена като: *много често* ($\geq 1/10$); *чести* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечести* ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); *редки* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); *много редки* ($< 1/10\ 000$); *с неизвестна честота* (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции при пациенти с онихомикоза, лекувани с Екзотербин

Системо-органен клас	Честота	Препоръчителна форма
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Еритем Кожно възпаление



Педиатрична популация

Безопасността на Екзотербин е оценена при 20 педиатрични пациенти с лека до умерена онихомикоза на възраст от 2 до 17 години, които са участвали в отворено клинично изпитване, фаза III (PM Ped-004). Най-често съобщаваните нежелани реакции при педиатрични пациенти са били кожно дразнене при 3 от 16 деца (18,8%) на възраст от 2 до 11 години, локализирано на мястото на приложение. Не са съобщени нежелани реакции при 4 юноши на възраст 12 до 17 години. Случаите на кожно дразнене при деца са били леки и преходни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

4.9 Предозиране

Поради начина на приложение предозирането е малко вероятно. Не се очакват системни признаци на предозиране след локално приложение на Екзотербин. В случай на случаен перорален прием, трябва да се предприемат подходящи мерки за лечение на симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противогъбични средства за кожна употреба; Други противогъбични средства за локално приложение
АТС код: D01AE15

Механизъм на действие

Екзотербин е оригинална патентована формулация на тербинафин, базирана на хидроксипропил хитозан за доставка на активното вещество до ноктите.

Тербинафин е алиламин, който има широк спектър на противогъбична активност при инфекции, причинени от дерматофити, като *Trichophyton* (напр. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* и *Epidermophyton floccosum*. В ниски концентрации тербинафин действа фунгицидно срещу дерматофити и плесени. Активността срещу дрожди е фунгицидна (напр. *Pityrosporum orbiculare* или *Malassezia furfur*) или фунгистатична, в зависимост от вида им.

Тербинафин специфично влияе на ранен етап върху биосинтезата на гъбичен стерол. Това води до дефицит на ергостерол и до интрацелуларна акумулация на сквален, предизвикващи гъбична клетъчна смърт. Тербинафин действа чрез инхибиране на сквален епоксидазата в гъбичната клетъчна мембрана. Ензимът сквален епоксидаза не е свързан със системата на цитохром P450.

Тербинафин не повлиява метаболизма на хормоните или на другите лекарства.

Информация от клинични изпитвания:

Клинична ефикасност

Възрастна популация

Изпитване PM1331

Лека до умерена онихомикоза: При изпитване PM1331, рандомизирано, двойно слепо, плацебо и активно контролирано, фаза III изпитване, сравняващо лечението с Екзотербин с локално



приложено плацебо и аморолфин 5% като активен референт. Екзотербин или плацебо са прилагани веднъж дневно през първите 4 седмици, както и веднъж седмично за още 44 седмици за общ период от 48 седмици. Аморолфин е прилаган веднъж седмично в продължение на 48 седмици в отворено изпитване поради неговите различни продуктови характеристики и процедура за отстраняване.

Общо 953 пациенти са били рандомизирани в изследване за отпускане по лекарско предписание лекарство (популация с намерение за лечение): 406 в рамото на Екзотербин, 410 в рамото на плацебо и 137 в рамото на активния референт (аморолфин 5%).

Крайните точки на ефикасност са оценени в края на проследяването (седмица 60). Всички оценки са направени върху целеви голям нокът на крака. Крайните точки за ефикасност включват:

- *Степен на пълно излекуване:* Тази степен се състои от отрицателна КОН микроскопия, отрицателна проба за дерматофити, както и липса на остатъчно клинично засягане на нокътя (нокътят е изцяло чист).
- *Степен на отговор:* Тази степен се състои от отрицателна КОН микроскопия, отрицателна проба за дерматофити и $\leq 10\%$ остатъчно клинично засягане на нокътя.
- *Степен на микологично излекуване:* Тази степен се състои от отрицателна КОН микроскопия и отрицателна проба за дерматофити.

Таблица 2 обобщава резултатите от първичната и основната вторична крайни точки за ефикасност.

Таблица 2: РМ1331: Първична и основна вторична крайни точки за ефикасност на седмица 60 (популация с намерение за лечение (ITT))

Крайна точка	Екзотербин (N = 406)	Плацебо (N = 410)	Аморолфин (N = 137)	Съотношение на коефициентите (95% ДИ)	
				Екзотербин спрямо плацебо	Екзотербин спрямо Аморолфин
Степен на пълно излекуване	5,67%	2,20%	2,92%	2,68 (1,22; 5,86)*	2,00 (0,68; 5,88)
Степен на отговор	6,65%	3,41%	3,65%	2,02 (1,04; 3,90)*	1,88 (0,71; 4,98)
Степен на микологично излекуване	20,44%	12,20%	18,98%	1,85 (1,26; 2,71)**	1,10 (0,67; 1,79)

ДИ = доверителен интервал; ITT = популация с намерение за лечение.

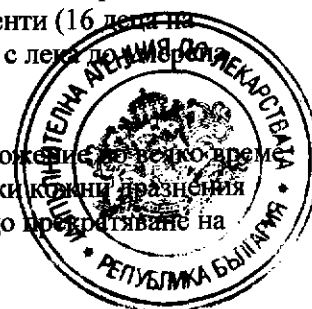
Логистичен регресионен модел, включващ фактор за лечение (последно наблюдение, пренесено напред).

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Екзотербин при деца на възраст под 2 години не е установена. За възрастовата група от 2 до 17 години, поносимостта и ефикасността на Екзотербин е била оценена в многоцентрово, отворено изпитване при 20 педиатрични пациенти (16 деца на възраст между 2 и 11 години, 4 юноши на възраст между 12 и 17 години) с лека до умерена степен на онихомикоза на нокът на крака (изпитване РМ Ped-004).

Първичната крайна точка е била локална поносимост на мястото на приложение на Екзотербин в продължение на време на изпитването. По време на целия период на лечение са се появили 6 леки крайни дразнения при 3 деца. Случаите на кожно дразнене са овладени и това не е довело до прекратяване на



лечението. Относно ефикасността, при 2/12 (16,7%) деца и 2/4 (50%) от юношите е достигнато пълно оздравяване по време на проследяването (ITT популация).

5.2 Фармакокинетични свойства

Тербинафин лечебен лак е показал добра пенетрация през кератина. Чрез достигане на фунгицидни концентрации на мястото на инфекцията, активното вещество води до инхибиране на сквален епоксидазата, който има фунгистатичен и фунгициден ефект (вж. точка 5.1).

Предвид ограничената площ, третирана при локално приложение, количеството тербинафин, което достига системната циркулация при лечение с Екзотербин е незначително. Средните плазмени концентрации на тербинафин в стабилно състояние (\pm стандартно отклонение [SD]) след приложение веднъж в седмицата на Екзотербин (197 ± 134 pg/ml) са над 3 пъти в порядък по-ниски от тези, получени след перорално приложение на тербинафин ($1,70 \pm 0,77$ μ g/ml). Вземайки предвид продължителната употреба на Екзотербин (до 52 седмици), няма индикации за натрупване на лекарството в тялото.

Средната концентрация на тербинафин в нокътя в стабилно състояние (\pm SD) след приложение веднъж в седмицата на Екзотербин (9245 ± 6325 μ g/g) са над 3 пъти в порядък по-високи (до 11 000-пъти) от тези, получени след перорално приложение на тербинафин ($1,01$ μ g/g). Концентрациите в нокътя в стабилно състояние след локално приложение на Екзотербин са също много пъти в порядък по-високи от минималната инхибираща концентрация (MIC) за дерматофити (≥ 500 000 MIC).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наличните предклинични данни за перорално приеман тербинафин не показват специални опасности за хора въз основа на конвенционалните изследвания на фармакологията на безопасността, токсичност при повтарящи се дози, генотоксичност, карциногенен потенциал, както и за репродуктивна токсичност и токсичност на развитието.

Наличните предклинични данни за Екзотербин показват минимален потенциал за дразнене на кожата. Изследванията за чувствителност показват, че Екзотербин няма алергичен потенциал. Фототоксичният потенциал на Екзотербин 10% е бил изследван с изкуствена слънчева светлина, като не са наблюдавани ефекти на фототоксичност.

При изследвания за кожна (полу-оклузивна) токсичност при животни, не са наблюдавани системни ефекти, предизвикани от лекарството, при Екзотербин 10% или 15%, както никакви или леки признаци на локално дразнене (еритем, корички, лющене) са наблюдавани на мястото на приложение.

Плазмените нива на тербинафин след 4-седмично и 9-месечно ежедневно приложение върху кожата на Екзотербин (5%, 10% и 15% тербинафин) показва ниска системна експозиция на тербинафин, без да се открива зависимост от дозата.

Оценката на риска за околната среда показва, че тербинафиновия хидрохлорид може да представлява риск за водните организми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол (96 %)
Хидроксипропилхитозан
Пречистена вода



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

След първото отваряне на бутилката: 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Бутилката да се съхранява плътно затворена, за да се избегне изсъхване на съдържанието.

Бутилката да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Този лекарствен продукт е запалим. Да се съхранява далеч от топлина и открит огън.

За условията на съхранение след първо отваряне на лекарствения продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лечебният лак за нокти е напълнен в прозрачна стъклена бутилка, тип III с апликатор от полиетилен с ниска плътност (LDPE).

Апликаторът се състои от къса шпатула от LDPE, закрепена към капачка на винт от полипропилен.

Капачката на бутилката служи едновременно като дръжка и за затваряне на бутилката.

Опаковки: 3,3 ml и 6,6 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт може да е опасен за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovškova 57, 1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20200234

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08.12.2020



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2023

