

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Terclara 98 mg/ml liuos iholle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml terbinafiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 98 mg terbinafiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 0,7 g propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liuos iholle

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dermatofyyttien ja/tai muiden terbinafiinille herkkien sienten aiheuttamien lievien tai keskivaikeiden kynsien sieni-infektioiden hoitoon. Terclara on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain sormien ja varpaiden kynsille.

Annostus

Terclara-valmistetta levitetään kaikkiin infektoituneisiin kynsiin kerran päivässä.

Sormenkynsien hoito kestää tavallisesti noin 6 kuukautta ja varpaankynsien noin 9–12 kuukautta.

Jos hoitovaste ei ole riittävä hoitokson päättyessä, on harkittava vaihtoehtoista hoitoa, mukaan lukien suun kautta annettavaa hoitoa.

Pediatriset potilaat

Terclara-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain iholle (levitetään kynsille).

Poista kynsiltä ja niitä ympäröivältä iholta kynsilakka ja muut kosmeettiset tuotteet ennen Terclara-valmisteen levittämistä.

Levitä Terclara-valmistetta kerran päivässä ohut kerros infektoituneiden kynsien koko alalle sekä kynnenkärjen vapaalle alapinnalle tuubin kärjen avulla. Älä levitä Terclara-valmistetta kynsiä ympäröivälle iholle. Odota noin 5 minuuttia, kunnes liuos on täysin kuivunut. Hoidettuja kynsiä ei saa pestä tai kastella vähintään 8 tuntiin. Siksi valmistetta on suositeltavaa käyttää iltaisin ennen nukkumaanmenoa ja suihkussa tai kylvyssä käynnin jälkeen.

Terclara-valmisteen poistamiseen ei tarvita mitään liuotinta tai hiontavälinettä (kuten kynsiviilaa).

Älä levitä Terclara-valmistetta kynsipedille, jos infektoitunut kynsi tai osa siitä on irronnut alla olevasta kynsipedistä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vain ulkoiseen käyttöön. Vältä valmisteen joutumista kosketuksiin silmien ja limakalvojen kanssa. Jos valmistetta joutuu vahingossa kosketuksiin silmien tai limakalvojen kanssa, huuhtelee huolellisesti juoksevilla vedellä.

Jos potilaalla on altistavia tekijöitä, kuten diabetes tai jokin immuunisairaus, on harkittava systeemistä lisähoitoa. Potilaan on keskusteltava lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista, jos hänellä on esitiedoissaan diabetes, immuunisairaus, ääreisverisuonten sairaus, kynsivamma, kynsikipua tai vakava kynsivaurio, ihosairaus, kuten psoriaasi tai jokin muu pitkäaikainen ihosairaus, tai keltakynsioireyhtymä (edeemaa alaraajoissa, hengityshäiriöitä ja keltaisia värimuutoksia kynsissä).

Terclara sisältää 0,7 g propyleeniglykolia yhdessä millilitrassa liuosta.

Pediatriset potilaat

Terclara-valmistetta ei saa käyttää lapsille tai alle 18 vuoden ikäisille nuorille, koska kliinistä kokemusta tästä ikäryhmästä ei ole.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Terclara-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia lääkevalmisteen hyvin vähäisen systeemisen imeytymisen takia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä systeeminen altistus terbinafiinille on erittäin vähäistä. Terclara-valmisteen käyttöä raskauden aikana voidaan tarvittaessa harkita.

Tanskalaisessa alttiuslukujen kaltaistus (propensity score matching, PSM) -menetelmää hyödyntävässä vertailututkimuksessa, johon osallistui 4 065 terbinafiinille raskauden aikana altistunutta naista ja 40 650 naista, jotka eivät olleet altistuneet terbinafiinille raskauden aikana, ei havaittu merkitseviä eroja merkittävien epämuodostumien tai spontaanien keskenmenojen riskissä niiden raskaana olevien naisten välillä, jotka saivat terbinafiinia suun kautta tai paikallisesti tai jotka eivät saaneet terbinafiinia.

Imetys

Terbinafiini erittyy rintamaitoon. Paikallisen käytön jälkeen on odotettavissa vain vähäistä systeemistä altistumista.

Terbinafiinia saa käyttää imettävälle äidille vain, jos odotettavissa oleva hyöty on suurempi kuin imetettävälle vauvalle aiheutuva riski.

Lisäksi vauvaa ei saa päästää kosketuksiin käsiteltyjen alueiden kanssa.

Hedelmällisyys

Terbinafiinilla ei ole havaittu olevan vaikutuksia hedelmällisyyteen eläinkokeissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Terclara-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Hoitoon liittyviä haittatapahtumia, joita raportoitiin yli 1 %:lla potilaista kahdessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, olivat kynnen värjäytyminen, kynnen irtoaminen, kynsitiho, kynnenvierustulehdus, kosketusihottuma ja punoitus.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaisesti jaoteltuina. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Kynnen värjäytyminen Kynnen irtoaminen Kynsitiho Kynnenvierustulehdus Kosketusihottuma Punoitus
	Melko harvinainen*	Ihoärsytys Ihottuma Kynsisairaus Kutina

*Melko harvinaiset haittavaikutukset, jotka vaikuttivat joko hoidettuihin kynsiin tai kynsiä ympäröivään ihoon. Nämä haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin taulukossa mainitut yleiset haittavaikutukset, tai ne voidaan kuvata ihoärsytykseksi, ihottumaksi tai kynsisairauksiksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Valmisteen antoreitin takia yliannostus on erittäin epätodennäköistä. Terclara-valmisteen käytön jälkeen ei odoteta ilmenevän systeemisiä yliannostuksen merkkejä, koska paikallisesti käytettävän terbinafiinin systeeminen imeytyminen on vähäistä. Jos valmistetta on otettu vahingossa suun kautta, on tarvittaessa ryhdyttävä asianmukaisiin oireenmukaisiin toimenpiteisiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut paikallisesti käytettävät sienitautilääkkeet; ATC-koodi: D01AE15.

Terbinafiini on allyyliamiini, jolla on laajakirjoinen antimykootinen vaikutus dermatofyyttien, kuten

Trichophyton (esim. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* ja *Epidermophyton floccosum*, aiheuttamissa sieni-infektioissa. Pieninä pitoisuuksina terbinafiini vaikuttaa fungisidisesti dermatofyytteihin ja homesieniin. Vaikutus hiivasieniin on joko fungisidinen (esim. *Pityrosporum orbiculare* tai *Malassezia furfur*) tai fungistaattinen lajista riippuen. Terbinafiini estää spesifisesti sienen sterolibiosynteesin varhaisessa vaiheessa. Tämä johtaa ergosterolin puutteeseen ja skvaleenin intrasellulaariseen kerääntymiseen, mikä johtaa sienisolun kuolemaan. Terbinafiinin vaikutus perustuu sienen solukalvossa olevan entsyymin skvaleeniepoksidaasin estoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yhteensä 953 potilasta sai Terclara-valmistetta seitsemässä tutkimuksessa valmisteen kliinisen kehitystyön yhteydessä.

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kontrolloidussa, monikansallisessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli varpaankynsien kynsisilsa. Terclara osoitettiin tehokkaammaksi kuin vehikkeli (tutkimus MOB015B-IV). MOB015B-III-tutkimuksessa oli mukana 452 potilasta, joiden ikä oli 19–76 vuotta (keskiarvo 56,3). Tutkimuksessa verrattiin Terclara-valmistetta (N = 296) kaupallisesti saatavilla olevaan 8-prosenttiseen siklopiroksilääkekynsilakkaan (N = 156). MOB015B-IV-tutkimuksessa oli mukana 365 potilasta, joiden ikä oli 12–74 vuotta (keskiarvo 55,0). Tutkimuksessa verrattiin Terclara-valmistetta (N = 246) sen vehikkeliin (N = 119). Infektoituneita kynsiä hoidettiin kullakin valmisteella päivittäin 48 viikkoa. Hoidon loputtua potilaita seurattiin vielä 4 viikkoa, minkä jälkeen lopulliset tehon arvioinnit tehtiin viikolla 52. Kaikki tehon arvioinnit tehtiin seurattavaksi valitusta isovarpaankynnestä. Alla olevassa taulukossa on esitetty tärkeimpien päätetapahtumien tulokset viikolla 52. Tulokset osoittavat kliinisen hyödyn.

Taulukko 2: MOB015B-III- ja MOB015B-IV-tutkimusten yhdistetty analyysi: tulokset tutkimuksen lopussa (viikko 52)

Päätetapahtumat	Tutkimus MOB015B-III		Tutkimus MOB015B-IV		Yhdistetyt tiedot
	Terclara n = 296	Siklopiroksi n = 156	Terclara n = 246	Vehikkeli n = 119	
Täysin parantuneet [1]	6 (2,0 %)	2 (1,3 %)	11 (4,5 %)	0 (0,0 %)	17 (3,1 %)
Mykologisesti parantuneet [2]	238 (80,4 %)	64 (41,0 %)	172 (69,9 %)	33 (27,7 %)	410 (75,6 %)
Hoidon onnistuminen [3]	57 (19,3 %)	25 (16,0 %)	38 (15,4 %)	5 (4,2 %)	95 (17,5 %)

[1] Seurattavaksi valittu varpaankynsi täysin parantunut; negatiivinen tulos dermatofyyttiviljelystä sekä suorasta mikroskopiasta kaliumhydroksidilla (KOH), ja hoidetussa varpaankynnessä tautia on kliinisesti jäljellä 0 %.

[2] Mykologisesti parantuneet; negatiivinen tulos dermatofyyttiviljelystä sekä suorasta mikroskopiasta kaliumhydroksidilla (KOH).

[3] Hoidon onnistuminen on määritelty siten, että hoidettava kynsi on kliinisesti ”täysin tauditon” (0 %) tai ”melkein tauditon” (vähemmän tai yhtä paljon kuin 10 %) sekä mykologisesti parantunut.

n = potilaiden määrä

Viikolla 12 potilaista 42,8 % oli mykologisesti parantuneita Terclara-ryhmässä, ja osuus nousi 75,6 %:iin viikolla 52.

Kahdessa vaiheen III tutkimuksessa 542 potilasta sai Terclara-hoitoa 48 viikon ajan, minkä lisäksi heitä seurattiin vielä 4 viikon ajan. 100 potilasta (18,5 %) ilmoitti hoitoon liittyviä haittatapahtumia, mutta yhtään vakavaa hoitoon liittyvää haittatapahtumaa ei ilmoitettu (ks. lisätietoa haittatapahtumista kohdasta 4.8).

Pediatriset potilaat

Terclara-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatrialle potilaille, joilla on kynsisilsa, ei ole varmistettu.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset

Terclara-valmisteen käytöstä kynsisilsan hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Iäkkäät potilaat

Yhteensä 134 potilasta, jotka olivat iältään ≥ 65 vuotta, osallistui kahteen avaintutkimukseen ja sai hoitoa Terclara-valmisteella samalla hoito-ohjelmalla. Hoidon tehossa ei ollut kokonaiseroa ≥ 65 -vuotiaiden ryhmässä verrattuna alle 65-vuotiaiden ryhmään.

5.2 Farmakokinetiikka

Paikallisesti annosteltavan terbinafiinin systeeminen imeytyminen on huomattavasti vähäisempää kuin suun kautta annosteltavan terbinafiinin. Systeemistä altistusta terbinafiinille on arvioitu vaiheen I systeemisen imeytymisen tutkimuksessa, jossa kynsisilsaa sairastavat potilaat käyttivät lääkettä maksimiannoksella. Tutkimuksessa kaikkia varpaankynsiä hoidettiin Terclara-valmisteella kerran päivässä 28 päivän ajan. Kaikkien potilaiden osoitettiin altistuneen, ja C_{\max} -arvon keskiarvo päivänä 28 oli 718 pg/ml (mediaani 733 pg/ml). Terbinafiinin keskimääräinen pitoisuus plasmassa oli 4 viikon hoidon jälkeen noin 2 000 kertaa pienempi kuin suun kautta annetun terbinafiinin keskimääräinen pitoisuus plasmassa (1,39 $\mu\text{g/ml}$), kun terbinafiinia annettiin suun kautta 250 mg kerran päivässä 28 päivän ajan. Siten Terclara-valmisteen paikallisen käytön aiheuttaman terbinafiinin systeemisen altistuksen katsotaan olevan erittäin vähäistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Terbinafiinin levittäminen rottien ja minipossujen iholle aiheutti joillekin eläimille hyvin pientä punoitusta ja/tai edeemaa. Joillakin hoitamattomilla eläimillä huomattiin samoja reaktioita. Terbinafiinipitoisuuden suurentuessa reaktioita tuli kuitenkin enemmän ja vaikutukset tulivat selvemmiksi. Kun eläimille annettiin 10-prosenttista terbinafiinia (sama pitoisuus kuin tuotteessa), hyvin harvoissa tapauksissa todettiin kohtalaista edeemaa ja kohtalaista tai vaikeaa punoitusta rotilla, mutta ei minipossuilla.

Standardisarja *in vitro*- ja *in vivo* -genotoksisuustestejä ei antanut näyttöä mutageenisuudesta tai klastogeneenisuudesta.

Rotilla tai kaneilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu hedelmällisyyteen tai muihin lisääntymisparametreihin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Terclara-valmisteen paikallinen anto johtaa erittäin vähäiseen systeemiseen altistukseen. Täten systeemisen toksisuuden riski on minimaalinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli (E1520)
Urea
Maitohappo
Dinatriumedetaatti (EDTA)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Muovituubi (polyeteeniä tai polyetyleenilaminaattia), jossa on silikoninen kärki annostelua varten ja joka on suljettu polypropyleenikorkilla.

Pakkauskoot: 5 ml tai 10 ml (polyetyleenilaminaattia), 10 ml (polyeteeniä).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Moberg Pharma AB
Gustavslundsvägen 42
167 51 Bromma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

40843

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Terclara 98 mg/ml kutan lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller terbinafinhydroklorid motsvarande 98 mg terbinafin.

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml lösning innehåller 0,7 g propylenglykol

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kutan lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Milda till måttliga nagelsvampinfektioner orsakade av dermatofyter och/eller andra terbinafinkänsliga svampar. Terclara är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Läkemedlet är endast avsett för användning på fingernaglar och tånaglar.

Dosering

Terclara ska appliceras på alla angripna naglar en gång dagligen.

I allmänhet är behandlingstiden för fingernaglar cirka 6 månader medan den för tånaglar är 9 till 12 månader.

Alternativ behandling inklusive oral behandling bör övervägas vid otillräckligt svar i slutet av behandlingsperioden.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Terclara för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Endast för kutan användning (för applicering på naglarna).

Avlägsna nagellack eller andra kosmetiska produkter från naglarna och huden runt omkring innan applicering av Terclara.

Stryk på ett tunt lager en gång om dagen över hela ytan på den angripna nageln och under den fria nagelkanten genom att använda spetsen på tuben. Undvik att få Terclara på huden runt nageln. Vänta cirka 5 minuter tills lösningen har torkat helt. De behandlade naglarna bör inte tvättas eller bli våta på minst 8 timmar. Därför rekommenderas användning på kvällen före sänggående och efter dusch eller bad.

Terclara behöver inte avlägsnas med något lösningsmedel eller slipmedel (dvs. nagelfilning).

Applicera inte Terclara på nagelbädden om hela eller delar av den angripna nageln har lossnat från den underliggande nagelbädden.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Endast för utvärtes bruk. Undvik kontakt med ögon och slemhinnor. Skölj noga med rinnande vatten vid kontakt med ögon eller slemhinnor.

I de fall då riskfaktorer föreligger, såsom diabetes och immunsjukdomar, bör tillägg av systemisk behandling övervägas. Patienter med en sjukdomshistoria innefattande diabetes, immunsjukdomar, perifera kärlsjukdomar, skadade, smärtsamma eller allvarligt skadade naglar, hudåkommor som psoriasis eller andra kroniska hudåkommor, och gula naglar-syndromet (ödem i nedre extremiteterna, andningsproblem och missfärgade gula naglar) bör kontakta sjukvården innan behandlingen påbörjas.

Terclara innehåller 0,7 g propylenglykol per milliliter lösning.

Pediatrisk population

Terclara bör inte användas av barn och ungdomar under 18 år, eftersom klinisk erfarenhet saknas för åldersgruppen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Terclara på grund av en mycket låg systemisk absorption.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga negativa effekter under graviditeten förväntas, eftersom systemisk exponering för terbinafin är försumbar. Användning av Terclara kan övervägas under graviditet vid behov.

I en benägenhetspoängmatchad jämförelsestudie utförd i Danmark, inkluderande 4 065 terbinafinexponerade graviditeter och 40 650 oexponerade graviditeter, identifierades inga signifikanta skillnader i risken för allvarliga missbildningar eller spontanaborter mellan perorala terbinafinexponerade, topikala terbinafinexponerade och oexponerade graviditeter.

Amning

Terbinafin utsöndras i bröstmjolk. Efter topikal användning förväntas endast låg systemisk exponering. Terbinafin bör endast användas av ammande mödrar om den förväntade nyttan motiverar risken för spädbarnet.

Spädbarnet får inte heller inte komma i kontakt med behandlade områden.

Fertilitet

Ingen effekt av terbinafin på fertilitet har setts i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Terclara har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterades hos mer än 1 % av patienterna i två randomiserade kontrollerade studier var missfärgning av naglar, onykolys, onychomadesis, paronyki, kontaktdermatit och erytem.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna är listade nedan efter organsystem och frekvens enligt MedDRA. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Missfärgning av naglar Onykolys Onychomadesis Paronyki Kontaktdermatit Erytem
	Mindre vanliga*	Hudirritation Dermatit Nagelbesvär Klåda

*Mindre vanliga biverkningar, påverkade antingen de behandlade naglarna eller den omgivande huden. Dessa reaktioner liknade de vanliga biverkningarna i tabellen eller kan beskrivas som hudirritation, dermatit eller nagelbesvär.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

På grund av administreringsvägen är överdosering högst osannolikt. Inga systemiska tecken på överdosering förväntas efter applicering av Terclara på grund av den låga systemiska absorptionen av topikalt terbinafin. Vid oavsiktligt oralt intag bör lämpliga symtomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga utvärtes medel vid hudmykoser; ATC-kod: D01AE15.

Terbinafin är en allylamin som har ett brett spektrum av antimykotisk aktivitet vid svampinfektioner orsakade av dermatofyter som *Trichophyton* (t.ex. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* och *Epidermophyton floccosum*. I låga koncentrationer har terbinafin

fungicid effekt mot dermatofyter och mögelsvampar. Aktiviteten mot jästsvampar är fungicid (t.ex. *Pityrosporum orbiculare* eller *Malassezia furfur*) eller fungistatisk beroende på art. Terbinafin interfererar specifikt i ett tidigt skede av svampens sterolbiosyntes. Detta leder till brist på ergosterol och till intracellulär ackumulering av squalen, som resulterar i att svampcellen dör. Terbinafin verkar genom hämning av squalenepoxidas i svampens cellmembran.

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt 953 patienter fick Terclara i det kliniska utvecklingsprogrammet i sju studier.

Säkerhet och effekt undersöktes i två randomiserade, kontrollerade, multicenter, internationella Fas III-studier på patienter med onykomykos i tånagel. Terclara har visat sig vara överlägsen jämfört med vehikel (studie MOB015B-IV).

Studie MOB015B-III involverade 452 patienter i åldern 19 till 76 år (medelvärde 56,3) och jämförde Terclara med en kommersiellt tillgänglig formulering av ciclopirox 8 % nagellack (N = 296 respektive 156). Studien MOB015B-IV involverade 365 patienter i åldern 12 till 74 år (medelvärde 55,0) och jämförde Terclara med dess vehikel (N = 246 respektive 119).

Alla behandlingar gavs dagligen i 48 veckor på alla angripna naglar. Patienterna följdes i ytterligare 4 veckor efter avslutad behandling, då slutliga effektbedömningar utfördes vid vecka 52. Alla effektbedömningar gjordes på stortånageln, som var målet för behandlingen. Resultaten av de viktigaste effektmåten vid 52 veckor listas i tabellen nedan och visar den kliniska nyttan.

Tabell 2: Poolad analys av studie MOB015B-III och MOB015B-IV: resultat i slutet av studien (vecka 52)

Effektmått	Studie MOB015B-III		Studie MOB015B-IV		Poolade data
	Terclara n = 296	Ciclopirox n = 156	Terclara n = 246	Vehikel n = 119	Terclara n = 542
Fullständig läkning [1]	6 (2,0 %)	2 (1,3 %)	11 (4,5 %)	0 (0,0 %)	17 (3,1 %)
Mykologisk läkning [2]	238 (80,4 %)	64 (41,0 %)	172 (69,9 %)	33 (27,7 %)	410 (75,6 %)
Behandlingsframgång [3]	57 (19,3 %)	25 (16,0 %)	38 (15,4 %)	5 (4,2 %)	95 (17,5 %)

[1] Fullständig läkning av utvärderad stortånagel; konvertering till negativ svampkultur av dermatofyter, negativ direkt kaliumhydroxid (KOH) mikroskopi och 0 % utbredning av klinisk sjukdom av utvärderad stortånagel

[2] Mykologisk läkning: konvertering till negativ dermatofyt-kultur och negativ direkt KOH mikroskopi

[3] Behandlingsframgång definieras som utbredning av klinisk sjukdom enligt graderingen 'fullständigt klar' (0 %) eller 'nästan klar' (mindre eller lika med 10 %) och mykologisk läkning

n = Antal patienter

Vid vecka 12 visade sig 42,8 % av patienterna i Terclara-gruppen vara mykologiskt läkta, vilket ökade till 75,6 % vid vecka 52.

I de två Fas III-studierna fick 542 patienter Terclara-behandling i 48 veckor och uppföljning i ytterligare 4 veckor. 100 patienter (18,5%) rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar; varav inga behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar (för biverkningar se avsnitt 4.8).

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Terclara har inte fastställts hos pediatrika patienter med onykomykos.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Terclara i en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling av onykomykos (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Äldre befolkning

Totalt 134 patienter i åldern ≥ 65 år inkluderades i de två pivotala studierna och behandlades med Terclara med samma behandlingsregim. Det fanns inga övergripande skillnader i behandlingseffekt i åldersgruppen ≥ 65 år jämfört med åldersgruppen mindre än 65 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den systemiska absorptionen av topikalt terbinafin är flera gånger lägre än för oralt administrerat terbinafin. Den systemiska exponeringen av terbinafin har utvärderats i en Fas I systemisk absorptionsstudie under maximala användningsförhållanden hos patienter med onykomykos. I denna studie behandlades alla tånaglar med Terclara en gång dagligen i 28 dagar. Alla patienter visade exponering med ett genomsnittligt C_{max} på 718 pg/ml (median 733 pg/ml) vid dag 28. Den genomsnittliga plasmakoncentrationen av terbinafin efter 4 veckors behandling var cirka 2000 gånger lägre än den genomsnittliga plasmanivån (1,39 µg/ml) som observerades efter oral administrering av 250 mg terbinafin en gång dagligen i 28 dagar. Därför anses den systemiska biotillgängligheten av terbinafin från topikal applicering av Terclara vara försumbar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Terbinafin administrerat på huden på råttor och minigrisar inducerade minimalt med erytem och/eller ödem hos några av djuren. Samma fynd observerades hos några obehandlade djur. Med ökande terbinafinkoncentration ökade incidensen och effekterna blev mer uttalade. Vid 10 % terbinafin (samma koncentration som i produkten) observerades måttligt ödem och måttligt till svårt erytem vid mycket sällsynta tillfällen hos råttor, men inte hos minigrisar.

Ett standardbatteri av *in vitro* och *in vivo* gentoxicitetstester visade inga tecken på mutagen eller klastogen potential.

Inga effekter på fertilitet eller andra reproduktionsfunktioner har observerats i studier på råtta och kanin.

Topikal administrering av Terclara ger mycket låg systemisk exponering. Därför är risken för systemisk toxicitet minimal.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)
Urea
Mjölksyra
Dinatriumedetat (EDTA)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tub i plast (polyeten eller laminat av polyeten) med en applikatorspets av silikon, försluten med ett lock av polypropylen.

Förpackningsstorlekar: 5 ml eller 10 ml (laminat av polyeten), 10 ml (polyeten).
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Moberg Pharma AB
Gustavslundsvägen 42
167 51 Bromma
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40843

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.8.2023