

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Terbinafin Moberg Pharma 98 mg/ml kožní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml kožního roztoku obsahuje terbinafin-hydrochlorid odpovídající 98 mg terbinafinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml kožního roztoku obsahuje 0,7 g propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Kožní roztok

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 Moberg Pharma je indikován u dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Tento přípravek je určen k použití pouze na nehty na ruce a nohou.

Dávkování

Přípravek Terbinafin Moberg Pharma má být aplikován na všechny postižené nehty jednou denně.

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

Při nedostatečné odpovědi na konci léčebného období má být zvážena alternativní léčba včetně perorální terapie.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Terbinafin Moberg Pharma u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze kožní podání (k aplikaci na nehty).

Před aplikací přípravku Terbinafin Moberg Pharma je třeba z nehtů a bezprostředně přiléhající kůže odstranit lak a další kosmetické přípravky.

Přípravek Terbinafin Moberg Pharma se aplikuje v tenké vrstvě na celý povrch postižených nehtů a pod volný okraj nehtu pomocí hrotu tuby. Přípravek Terbinafin Moberg Pharma se nemá nanášet na okolní kůži. Je třeba vyčkat přibližně 5 minut, dokud roztok zcela nezaschne. Ošetřené nehty se nejméně 8

hodin nemají mýt ani navlhčovat. Proto se doporučuje aplikace večer před spaním a po osprchování nebo vykoupaní.

Přípravek Terbinafin Moberg Pharma není nutné odstraňovat pomocí rozpouštědel ani abraziv (např. pilování nehtů).

Přípravek Terbinafin Moberg Pharma se nemá nanášet na nehtové lůžko, pokud se postižený nehet nebo částí postiženého nehtu oddělily od pod nimi ležícího nehtového lůžka.

### **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**

Pouze k zevnímu použití. Je třeba se vyhnout kontaktu s očima a sliznicemi. Při náhodném kontaktu s očima nebo sliznicemi je třeba tyto oblasti důkladně opláchnout pod tekoucí vodou.

U pacientů s predisponujícími faktory jako je diabetes a imunitní poruchy má být zvaženo přidání systémové terapie. Pacienti s diabetem, imunitními poruchami, onemocněním periferních cév, 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.

Terbinafin Moberg Pharma obsahuje 0,7 g propylenglykolu v jednom mililitru roztoku.

#### *Pediatrická populace*

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí nebyly provedeny z důvodu velmi nízké systémové absorpce terbinafinu.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Neočekávají se žádné nežádoucí účinky během těhotenství, protože systémová expozice terbinafinu je zanedbatelná. V případě potřeby lze zvážit použití přípravku Terbinafin Moberg Pharma během těhotenství.

Ve srovnávací studii PSM (propensity score–matched) provedené v Dánsku, která zahrnovala 4065 těhotných léčených terbinafinem a 40 650 těhotných neléčených terbinafinem, nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v riziku velkých malformací nebo spontánního potratu u těhotných s perorální léčbou terbinafinem, topickou léčbou terbinafinem a těhotných neléčených žádnou formou terbinafinu.

#### 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 kojené dítě.

Navíc je potřeba zabránit tomu, aby se kojené děti dostaly 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 Moberg Pharma nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky související léčbou hlášené u více než 1 % subjektů ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích zahrnovaly změnu barvy nehtů, onycholýzu, onychomadézu, paronychium, kontaktní dermatitidu a erytém.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů dle databáze MedDRA a četnosti. 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**

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Změna barvy nehtů Onycholýza Onychomadéza Paronychium Kontaktní dermatitida Erytém
	Méně časté*	Podráždění kůže Dermatitida Poruchy nehtu Svědění

\*Méně časté nežádoucí účinky postihující buď léčené nehty nebo okolní kůži. Tyto reakce byly podobné častým nežádoucím účinkům uvedeným v tabulce nebo je lze popsat jako podráždění kůže, dermatitidu nebo poruchy nehtů

##### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

#### 4.9 Předávkování

S ohledem na cestu podání je předávkování velmi nepravděpodobné. Po topické aplikaci přípravku Terbinafin Moberg Pharma se systémové známky předávkování nepředpokládají z důvodu nízké systémové absorpce topicky podávaného terbinafinu. Při náhodném požití je nutno v případě potřeby přijmout příslušná symptomatická opatření.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antimykotika pro lokální aplikaci, ATC kód: D01AE15

Terbinafin je allylamin, který má široké spektrum antimykotické aktivity u mykotických infekcí vyvolaných dermatofyty, jako je *Trichophyton* (např. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* a *Epidermophyton floccosum*. 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 mykotických organismů. To vede k nedostatku ergosterolu a k intracelulární akumulaci skvalenu, což vede ke smrti mykotické buňky. Terbinafin působí prostřednictvím inhibice skvalenepoxidázy v cytoplazmatické membráně mykotické buňky.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Celkem 953 subjektů dostalo Terbinafin Moberg Pharma v programu klinického vývoje v sedmi studiích. Bezpečnost a účinnost byla zkoumána ve dvou randomizovaných, kontrolovaných, multicentrických, mezinárodních studiích fáze III u pacientů s onychomykózou nehtů na nohou. Terbinafin Moberg Pharma se ukázal být lepší než vehikulum (studie MOB015B-IV).

Studie MOB015B-III zahrnovala 452 subjektů ve věku od 19 do 76 let (průměr 56,3) a porovnávala Terbinafin Moberg Pharma s komerčně dostupným přípravkem s ciklopiroxem 8% lak na nehty (n = 296, resp. 156). Studie MOB015B-IV zahrnovala 365 subjektů ve věku od 12 do 74 let (průměr 55,0) a porovnávala Terbinafin Moberg Pharma s jeho vehikulem (n = 246, resp. 119).

U všech ošetření byla prováděna aplikace každý den po dobu 48 týdnů na všechny postižené nehty. Subjekty byly sledovány další 4 týdny po ukončení léčby, kdy byla provedena konečná hodnocení účinnosti v 52. týdnu. Všechna hodnocení účinnosti byla prováděna na cílovém nehtu palce nohy. Výsledky klíčových cílových ukazatelů po 52. týdnu jsou uvedeny v tabulce níže a prokazují klinický přínos.

**Tabulka 2: Sdružená analýza studie MOB015B-III a MOB015B-IV: Výsledky na konci studie (52. týden)**

Cílové parametry	Studie MOB015B-III		Studie MOB015B-IV		Sdružené údaje
	Terbinafin Moberg Pharma n = 296	Ciclopirox n = 156	Terbinafin Moberg Pharma n = 246	Vehikulum n = 119	Terbinafin Moberg Pharma n = 542
Úplné vyléčení [1]	6 (2,0 %)	2 (1,3 %)	11 (4,5 %)	0 (0,0 %)	17 (3,1 %)
Mykologické vyléčení [2]	238 (80,4 %)	64 (41,0 %)	172 (69,9 %)	33 (27,7 %)	410 (75,6 %)
Úspěšná léčba [3]	57 (19,3 %)	25 (16,0 %)	38 (15,4 %)	5 (4,2 %)	95 (17,5 %)

[1] Kompletní vyléčení cílového nehtu; konverze na negativní plísňovou kulturu dermatofytů, negativní přímá mikroskopie s hydroxidem draselným (KOH) a 0% klinické postižení cílového nehtu

[2] Mykologické vyléčení; konverze na negativní kultivaci dermatofytů a negativní přímá KOH mikroskopie

[3] Úspěch léčby je definován jako klinické onemocnění hodnocené jako „zcela čisté“ (0 %) nebo „téměř čisté“ (méně nebo rovno 10 %) a mykologické vyléčení

n = počet subjektů

Ve 12. týdnu bylo mykologické vyléčení prokázáno u 42,8 % subjektů ve skupině Terbinafin Moberg Pharma, přičemž v 52. týdnu se zvýšilo na 75,6 %.

Ve dvou studiích fáze III dostávalo 542 subjektů léčbu přípravkem Terbinafin Moberg Pharma po dobu 48 týdnů a byli další 4 týdny sledováni. 100 subjektů (18,5 %) hlásilo nežádoucí účinky související s léčbou; nevyskytly se žádné závažné nežádoucí účinky související s léčbou (nežádoucí účinky viz bod 4.8).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Terbinafin Moberg Pharma u pediatrických pacientů s onychomykózou nebyla dosud stanovena.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad z povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Terbinafin Moberg Pharma u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě onychomykózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

#### Starší populace

Do dvou pivotních studií bylo zahrnuto celkem 134 subjektů ve věku  $\geq 65$  let, kteří byli léčeni přípravkem Terbinafin Moberg Pharma za použití stejného léčebného režimu. Nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v účinnosti léčby ve věkové skupině  $\geq 65$  let ve srovnání s věkovou skupinou do 65 let.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Systémová absorpce topického terbinafinu je o několik řádů nižší než u perorálně podávaného terbinafinu. Systémová expozice terbinafinu byla hodnocena ve fázi I studie systémové absorpce za podmínek maximálního použití u subjektů s onychomykózou. V této studii byly všechny nehty na nohou léčeny přípravkem Terbinafin Moberg Pharma jednou denně po dobu 28 dnů. U všech subjektů byla v Dni 28 prokázána expozice s průměrnou  $C_{max}$  718 pg/ml (medián 733 pg/ml). Průměrná plazmatická koncentrace terbinafinu po 4 týdnech léčby byla přibližně 2000násobně nižší než průměrná plazmatická hladina (1,39  $\mu\text{g/ml}$ ) pozorovaná po perorálním podávání 250 mg terbinafinu jednou denně po dobu 28 dnů. Proto je systémová biologická dostupnost terbinafinu z topické aplikace přípravku Terbinafin Moberg Pharma považována za zanedbatelnou.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Terbinafin aplikovaný na kůži potkanů a miniprasat vyvolal u některých zvířat minimální erytém a/nebo edém. Stejně nálezy byly pozorovány u některých neléčených zvířat. Se zvyšující se koncentrací terbinafinu se však výskyt zvyšoval a účinky byly výraznější. U 10% terbinafinu (stejná koncentrace jako v přípravku) byly velmi vzácně pozorovány středně těžké otoky a středně těžký až těžký erytém u potkanů, ale ne u miniprasat.

Standardní *in vitro* a *in vivo* testy genotoxicity neodhalily žádný důkaz mutagenního nebo klastogenního potenciálu.

Ve studiích na potkanech nebo králících nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo jiné reprodukční parametry.

Topické podávání přípravku Terbinafin Moberg Pharma vede k velmi nízké systémové expozici. Proto je riziko systémové toxicity minimální.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Propylenglykol (E 1520)

Močovina

Kyselina mléčná

Diantrium-edetát (EDTA)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Čištěná voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Plastová tuba (polyethylen nebo polyethylen laminovaný hliníkem nebo polyethylen s nízkou hustotou/vysokou hustotou) se silikonovým aplikačním hrotem, uzavřená polypropylenovým uzávěrem. Velikosti balení: 5 ml (laminovaný polyethylen), 5 nebo 10 ml (polyethylen). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Moberg Pharma AB  
Gustavslundsvägen 42  
167 51 Bromma  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

26/111/22-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 31. 8. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 9. 2024