

16. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Onytec, medicinsk neglelak (Orifarm A/S)**

1. **D.SP.NR.**

27465

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Onytec

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et gram medicinsk neglelak indeholder 80 mg ciclopirox.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Et gram medicinsk neglelak indeholder 10 mg cetostearylalkohol og 730 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Medicinsk neglelak (Orifarm A/S).

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Milde til moderate infektioner med neglesvamp forårsaget af dermatofytter, gær- og skimmelvampe uden involvering af negleleje/lunula.

Onytec medicinsk neglelak er indikeret til voksne.

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

*Pædiatrisk population*

Onytecs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der er ingen tilgængelige data.

Administration

Til kutan anvendelse.

Smøres på fingernegle, tånegle og den omgivende hud (perionychium, hyponychium).

Med mindre andet er foreskrevet, appliceres Onytec en gang daglig i et tyndt lag på den omhyggeligt vaskede og tørrede angrebne negl eller negle. Den medicinske neglelak smøres på hele neglen og 5 mm af den omgivende hud samt under neglens frie kant, hvis det er muligt. Onytec neglelak tørrer efter ca. 30 sekunder. De behandlede negle skal ikke vaskes inden for de første seks timer, hvorfor det anbefales at smøre neglelakken på ved sengetid. Herefter kan almindelige hygiejneregler følges.

Det er ikke nødvendigt at fjerne Onytec neglelak med lakfjerner eller slibemidler (dvs. neglefiling), det er tilstrækkeligt at vaske neglene. I tilfælde af uforsætlig vask, som fjerner Onytec, kan neglelakken appliceres igen.

Det anbefales regelmæssigt at klippe de frie neglekanter og fjerne onykolytisk materiale.

Behandlingen bør fortsætte, indtil fuldstændig mykologisk og klinisk helbredelse er opnået, og raske negle igen er vokset ud. Normalt er behandlingsperioden for fingernegle ca. 6 måneder, mens den for tånegle er omkring 9-12 måneder.

Der bør foretages kontrol af svampekulturen fire uger efter afslutning af behandlingen for at undgå at enventuelle levn fra den aktive substans interfererer med resultater for kulturer.

Idet dette er topikal behandling til udvortes brug, er anden dosering til specielle populationsgrupper ikke nødvendig.

Hvis tilstanden er behandlingsrefraktær over for Onytec, og/eller hvis der er massiv involvering af en eller flere finger- og tånegle, skal det overvejes at supplere med systemisk behandling.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Børn og unge under 18 år på grund af utilstrækkelig erfaring med denne aldersgruppe.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Mild til moderat onychomycosis defineres som svampeinfektion, der angriber op til 75 % af negleoverfladen, involverer op til 5 negle uden involvering af negleleje/lunula.

I tilfælde af svær onychomycosis og prædisponerende faktorer som diabetes og lidelser i immunsystemet bør det overvejes at supplere med systemisk behandling.

Sygdommens varighed, omfanget af infektionen (involvering af neglen) og negletykkelsen (>2 mm kan tyde på neglelejeinvolvering og keratinrester) kan påvirke behandlingsresultatet.

I tilfælde af sensibilisering bør behandlingen afbrydes og relevant behandling iværksættes.

Patienter med kendt diabetes, lidelser i immunsystemet, perifer vaskulær lidelse, skader, smertefulde eller alvorligt beskadigede negle, hudlidelser som psoriasis eller anden kronisk hudlidelse, ødem, respiratorisk lidelse (Yellow-Nail syndrom) bør søge medicinsk vejledning, før behandling indledes.

For patienter med en kendt insulinafhængig diabetes mellitus eller diabetisk neuropati bør risikoen ved at fjerne løse, inficerede negle overvejes nøje, af sundhedspersonale eller af patienten selv under rengøring.

Kontakt med øjne og slimhinder bør undgås.

Neglelakken er kun til udvortes brug.

Neglelak eller andre neglekosmetiske produkter bør ikke anvendes på de behandlede negle.

Onytec indeholder cetostearylalkohol, som kan forårsage lokale hudreaktioner (f.eks. kontaktdermatitis).

Flasken skal holdes lukket, når den ikke er i brug.

Dette lægemiddel indeholder 730 mg alkohol (ethanol) pr. gram opløsning. Det kan forårsage en brændende fornemmelse på skadet hud.

Produktet er brændbart. Må ikke opbevares varmt eller i nærheden af åben ild.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Den systemiske biotilgængelighed af ciclopirox er under 2 % efter anbefalet applikation, en størrelsesorden der anses som ubetydelig, hvorfor der ikke forventes interaktioner på systemisk niveau.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier hos mennesker. Efter oral administration hos rotter blev der observeret et reduceret fertilitetsindex (se pkt. 5.3). Disse dyredata er af ubetydelig klinisk relevans på grund af ringe systemisk eksponering af ciclopirox efter terapeutisk behandling med Onytec.

Graviditet

Der findes ingen data for gravide kvinder, som har fået ciclopirox. Dyrestudier har ikke vist direkte eller indirekte skadelig effekt på graviditet, embryonaludvikling, udvikling af fosteret og/eller fødslen. Der er ikke tilstrækkelige data for mulig langtidspåvirkning af den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Da den systemiske eksponering af ciclipirox er ubetydelig, kan brug af Onytec neglelak under graviditet overvejes, hvis det er nødvendigt.

Amning

Det er ukendt, om ciclopirox eller dets metabolitter udskilles i modermælk, men ved terapeutiske doser af Onytec neglelak forudses ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Onytec påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Følgende sætninger anvendes til at beskrive hyppighed i forekomst af bivirkninger:

Meget almindelig (1/10), almindelig (1/100 til <1/10),ikke almindelig (1/1.000 til 1/100),sjælden (1/10.000 til 1/1.000), meget sjælden (1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Alment udbredte bivirkninger og forhold på applikationsstedet:

Meget sjældne: erythem, afskælning, brænden og kløen på applikationsstedet.

Ikke kendt: udslæt, eksem, allergisk dermatitis, også udover applikationsstedet.

(Forbigående) misfarvning af negle (denne reaktion kan også tilskrives selve onychomycosisen).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Onytec er til topikal anvendelse. Der er ikke rapporteret overdosering ved anvendelse af dette produkt. I tilfælde af utilsigtet oral indtagelse kan en egnet metode til ventrikeltømning bruges.

* 1. **Udlevering**

HA: Pakningsstørrelse 3,3 ml

B: Pakningsstørrelse 6,6 ml

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
   1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Fungicider til dermatologisk brug; Andre fungicider til udvortes brug. ATC-kode: D 01 AE 14.

Onytec neglelak er en original, patenteret formulering af ciclopirox baseret på hydroxypropyl chitosan til afgivelse af det aktive stof til neglene.

Onytec neglelak har en topikal, antimykotisk virkning. Det aktive stof er ciclopirox (pyridonderivat). Det er påvist in vitro, at ciclopirox både har en fungicid og en fungistatisk såvel som en sporedræbende virkning. Ciclopirox er virksomt mod et bredt spektrum af dermatofytter, gær- og skimmelsvampe samt andre svampe. For de fleste dermatofytter (Trichophyton arter, Mikrosporum arter, Epidermophyton arter) og gærsvampe (candida albicans, andre candida arter) falder minimal inhiberingskoncentration (MIC) inden for et område fra 0,9 til 3,9 µg/ml.

Tabel over følsomhed (relevante stammer i forhold til sygdom)

|  |  |
| --- | --- |
| Dermatofytter | *Trichophyton rubrum*  *Trichophyton mentagrophytes*  *Trichophyton spp*  *Michrosporum canis*  *Epidermophyton floccosum* |
| Gærsvampe | *Candida albicans*  *Candida parapsilosis* |
| Skimmelsvampe | *Scopolariopsis brevicaulis*  *Aspergillus spp*  *Fusarium solani* |

**Klinisk virkning og sikkerhed**

Onytec neglelak er undersøgt hos 467 patienter med onykomykose sammenlignet med placebo og en kommercielt tilgængelig formulering af ciclopirox 8 % neglelak i et klinisk langtidsstudie. Alle behandlinger blev appliceret på de inficerede negle hver dag i 48 uger. Patienterne blev yderligere fulgt i en periode på 12 uger. Alle effektvurderingerne blev foretaget på en target storetånegl.

Tabel over resultaterne ved af slutningen af opfølgningsperioden (uge 60):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **End-point** | **Onytec neglelak** | **Placebo** | **EU reference- produkt** |
| Fuldstændig ”heling”1) | 12,7 % | 1,3 % | 5,8 % |
| ”Respondenter”2) | 28,7 % | 14,7 % | 17,3 % |
| ”Bedring”3) | 46,5 % | 34,7 % | 39,7 % |
| Reduktion af sygt negleareal4) | 36,3 % | 16,2 % | 21,8 % |

1) konvertering til negativ af både KOH mikroskopi og svampekultur og 100 % sundt-udseende target storetånegl.

2) konvertering til negativ af både KOH mikroskopi og svampekultur, og reduktion af sygt negleareal til ≤ 10 % (inklusive nul) af totalt som vurderet af den blindede bedømmer.

3) patienter med mindst 20 % reduktion af sygt negleareal vurderet af den blindede bedømmer ved afslutningen af behandlingen versus baseline og konvertering til negativ KOH og kultur.

4) reduktion af sygt negleareal til ≤ 10 % af det samlede areal foretaget af den blindede bedømmer.

Onytec neglelak viste bedre effekt sammenlignet med placebo og ciclopirox referencen. En bedre effekt blev påvist på det primære endepunkt, ”heling” og på det sekundære nøgleendepunkt, ”respondenter” ved at være 119 % højere end for referenceraten for heling (statistisk signifikant, p<0,05) og 66 % højere for raten for respondenter (Statistisk signifikant, p<0,05).

Der blev ikke rapporteret om medicinrelaterede systemiske bivirkninger i det kliniske forsøg.

Tolerabiliteten på applikationssstedet blev kontinuerligt monitoreret i behandlingsperioden. Registrerede tegn og symptomer var henholdsvis 2,8 % og 7,8 % i Onytec-gruppen; 8,6 % tegn og 16 % symptomer blev registreret i referencegruppen og 7,2 % tegn og 12,4 % symptomer blev registreret i placebogruppen. Det hyppigst registrerede tegn var erytem (2,8 % i Onytec-gruppen og 8,6 % i referencegruppen). Det hyppigste symptom var brænden (2,8 % i Onytec-gruppen og 10, 7 % i referencegruppen.

Et andet randomiseret, langvarigt klinisk studie blev udført på 137 patienter med onykomykose. Det var et randomiseret, 48 ugers studie med 2 behandlingsarme, der sammenlignede Onytec neglelak appliceret dagligt med en markedsført formulering af 5 % amorolfin neglelak på akrylbasis påført 2 gange ugenligt.

Alle effektparametrene (study endpoints) blev evalueret ud fra en storetånegl.

Studiet opfyldte dets primære formål, nemlig at Onytec neglelak efter 12 ugers behandling var mindst lige så god som amorolfin 5 % i kultur-konverteringen til negativ: konvertering til negativ i kultur var 78,3 % for Onytec neglelak *versus* 64,7 % amorolfin 5 % neglelak, hvilket giver en forskel på 13,6 % mellem behandlingerne (95 % CI [-1,4 ; 28,5]).

Efter 48 ugers behandling var andelen af patienter med fuldstændig heling, behandlingssuccess/respondenter og mykologisk heling i Onytec-gruppen konsekvent højere end i referencegruppen.

Tabel over resultaterne efter endt behandling (uge 48)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Effektparametre | Onytec neglelak | 5 % amorolfin neglelak | Forskel (%) | 95 % CI for forskellen |
| Fuldstændig heling1 | 35,0 % | 11,7 % | 23,3\*\* | 8,8; 37,9 |
| Behandlingssuccess2 | 58,3 % | 26,7 % | 31,7\*\* | 14,9; 48,4 |
| Mykologisk heling3 | 100 % | 81,7 % | 18,3\*\* | 8,5; 28,1 |

1. Konvertering til negativ af både KOH mikroskopi og svampekultur og 100 % sundt udseende storetånegl, vurderet af den blindede bedømmer.
2. Konvertering til negativ for både KOH mikroskopi og svampekultur og reduktion af sygt negleområde til ≤ 10 % af totalt, vurderet af den blindede bedømmer.
3. Konvertering til negativ for både KOH mikroskopi og svampekultur.

\*\*) p < 0,001.

I dette kliniske studie blev der heller ikke rapporteret nogen systemiske bivirkninger relateret til lægemidlet.

Onytec neglelak var veltolereret både med hensyn til lokale og generelle bivirkninger. Irritationstegn blev kun fundet hos 2,06 % af Onytec neglelak-gruppen på huden omkring de behandlede negle.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Onytec neglelak har vist gode evner til at penetrere keratin. Ved at opnå fungicide koncentrationer på de inficerede områder fører aktivt stof til irreversibel binding til den fungale cellevæg, og dette forårsager hæmning af optagelse af de komponenter, der er nødvendige for den cellulære syntese og den respiratoriske proces.

En meget lille del af ciclopirox absorberes systemisk (<2 % af den applicerede dosis) og i et langtidsstudie var niveauerne i blodet 0,904 ng/ml (n=163) og 1,144 ng/ml (n=149) efter henholdsvis 6 og 12 måneders behandling. Dette viser, at produktet især udøver dets virkning på lokalt niveau, og risikoen for mulig interferens med kroppens normale funktioner er ubetydelig.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data op til en daglig, oral dosis på 10 mg ciclopirox/kg viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. I reproduktionsstudier hos rotter og kaniner blev der ikke fundet embryo-/foetotoxicitet eller teratogenicitet. Med en oral dosis på 5 mg/ kg blev der hos rotter fundet reducereret fertilitetsindex. Der var ingen evidens for peri- eller postnatal toksicitet, men mulig langtidsvirkning på efterkommere er ikke undersøgt. Onytec neglelak påviste ingen irritation i studier om lokal tolerance hos kaniner og marsvin.

Chitosan derivatet, som er indeholdt i formuleringen, er fri for tropomyosin og udviste ikke allergipotentiale for allergener hos patienter med skaldyrsallergi.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Ethylacetat

Ethanol (96 %)

Cetostearylalkohol

Hydroxypropyl-chitosan

Renset vand

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

Efter anbrud af flasken: 6 måneder.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter anbrud af beholderen: Hold flasken tæt tillukket for at undgå fordampning af indholdet. Må ikke opbevares i køleskab eller fryses.

**For opbevaringsbetingelser efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3**

**Produktet er brændbart. Må ikke opbevares varmt eller i nærheden af åben ild.**

Ved temperaturer under 15 °Ckan den medicinske neglelak gelere. Let flokkulering eller let sedimentering kan også forekomme, hvilket kan modvirkes ved opvarmning til stuetemperatur (25 °C) ved at gnubbe flasken mellem hænderne, indtil opløsningen igen er klar (ca. 1 minut). Dette har ingen indflydelse på produktets kvalitet eller virkning.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klare glasflasker med polypropylen skruelåg med pensel.

Pakningsstørrelse: 6,6 ml.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

58631

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. december 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. februar 2023