

 14. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Terclara, kutanopløsning**

**0. D.SP.NR.**

32955

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Terclara

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Terbinafinhydrochlorid svarende til 98 mg/ml terbinafin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En ml opløsning indeholder 0,7 g propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Kutanopløsning

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Milde til moderate svampeinfektioner i neglene, der er forårsaget af dermatofytter og/eller andre terbinafinfølsomme svampe. Terclara er indiceret til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dette lægemiddel er udelukkende beregnet til brug på fingernegle og tånegle.

Dosering

Terclara skal påføres de berørte negle én gang dagligt.

Generelt er behandlingsvarigheden ca. 6 måneder for fingernegle og ca. 9 til 12 måneder for tånegle.

Andre behandlinger, herunder oral behandling, bør overvejes i tilfælde af utilstrækkeligt respons ved behandlingsperiodens slutning.

*Pædiatrisk population*

Terclaras sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til kutan anvendelse (til påføring på neglene).

Inden påføring af Terclara skal neglelak eller andre kosmetiske produkter fjernes fra neglene og den omkringliggende hud.

Terclara påføres i et tyndt lag én gang dagligt på hele den berørte negleoverflade og under den frie neglekant med spidsen af tuben. Påfør ikke Terclara på den omkringliggende hud. Vent cirka 5 minutter, indtil opløsningen er helt tør. De behandlede negle bør ikke vaskes eller blive våde i mindst 8 timer. Det anbefales derfor, at opløsningen påføres om aftenen inden sengetid og efter bruse- eller karbad.

Det er ikke nødvendigt at fjerne Terclara med opløsningsmiddel eller andet slibemiddel (f.eks. neglefiling).

Terclara må ikke anvendes på neglelejet, hvis den angrebne negl helt eller delvist har løsnet sig fra det underliggende negleleje.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kun til udvortes brug. Kontakt med øjne og slimhinder bør undgås. I tilfælde af utilsigtet kontakt med øjne eller slimhinder skylles der grundigt med rindende vand.

Ved prædisponerende faktorer, såsom diabetes og immunsygdomme, bør tillæg af systemisk behandling overvejes. Patienter med kendt diabetes, immunsygdom, perifer vaskulær sygdom, beskadigede, smertefulde eller alvorligt medtagne negle, hudsygdomme såsom psoriasis eller andre kroniske hudsygdomme og gule-negle-syndrom (ødem i nedre ekstremiteter, vejrtrækningsforstyrrelser og gul misfarvning af neglene) bør søge lægerådgivning inden opstart af behandlingen.

Terclara indeholder 0,7 g propylenglycol pr. ml opløsning.

Pædiatrisk population

Terclara bør ikke anvendes hos børn og unge under 18 år på grund af manglende klinisk erfaring i denne aldersgruppe.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Terclara på grund af meget lav systemisk absorption.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der forventes ingen bivirkning på graviditeten, da systemisk eksponering af terbinafin er ubetydelig. Hvis det er indiceret, kan anvendelse af Terclara overvejes under graviditeten.

I et propensity *score matching* sammenligningsstudie udført i Danmark med 4.065 terbinafin-eksponerede graviditeter samt 40.650 ikke-eksponerede graviditeter blev der ikke påvist nogen signifikant forskel i risikoen for alvorlige misdannelser eller spontane aborter mellem oral terbinafin-eksponerede, topikal terbinafin-eksponerede og ikke-eksponerede graviditeter.

Amning

Terbinafin udskilles i modermælk. Efter topikal anvendelse forventes kun lav systemisk eksponering.

Terbinafin bør kun anvendes af ammende mødre, hvis de terapeutiske fordele for moderen retfærdiggør risikoen for spædbarnet.

Spædbarnet må desuden ikke komme i kontakt med behandlede hudområder.

Fertilitet

Dyrestudier viser ingen effekt af terbinafin på fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Terclara påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De behandlingsrelaterede bivirkninger, der blev rapporteret hos flere end 1 % af forsøgspersonerne i to randomiserede, kontrollerede studier var misfarvning af neglene, onykolyse, onykomadese, paronykie, kontaktdermatitis og erytem.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er opstillet efter MedDRAs organklassesystem og hyppighed. Hyppighed er defineret på følgende måde: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).

**Tabel 1: Bivirkninger**

| **Organklassesystem** | **Hyppighed** | **Bivirkning**  |
| --- | --- | --- |
| Hud og subkutane væv  | Almindelig | Misfarvning af neglene, onykolyse, onykomadese,paronykie,kontaktdermatitis, erythem |
| Ikke almindelig\* | Hudirritation, dermatitis,neglelidelser,pruritis |

\*Ikke almindelige bivirkninger påvirkede enten de behandlede negle eller den omkringliggende hud. Disse reaktioner lignede de almindelige bivirkninger, der er anført i tabellen, eller kan beskrives som hudirritation, dermatitis eller neglelidelser.

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)

**4.9 Overdosering**

Overdosering er meget usandsynligt som følge af administrationsvejen. Der forventes ingen systemiske tegn på overdosering efter administration af Terclara, da den systemiske absorption af topikal terbinafin er meget lav. I tilfælde af utilsigtet oral indtagelse bør der gives passende symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre fungicider til udvortes brug; ATC-kode: D01AE15.

Terbinafin er et allylamin med bredspektret antimykotisk virkning mod svampeinfektioner, der er forårsaget af dermatofytter, såsom *Trichophyton* (f.eks. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* og *Epidermophyton floccosum*. Ved lave koncentrationer er terbinafin fungicidt over for dermatofytter og skimmelsvampe. Virkningen på gærsvampe er fungicid (f.eks. *Pityrosporum orbiculare* eller *Malassezia furfur*) eller fungistatisk, afhængigt af arten.

Terbinafin hæmmer specifikt svampenes sterolbiosyntese på et tidligt trin. Dette medfører en mangel på ergosterol og en intracellulær akkumulation af squalen, hvilket fører til svampecellens død. Terbinafin virker ved at hæmme squalen epoxidase i svampens cellemembran.

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 953 forsøgspersoner fik Terclara på tværs af syv studier som led i det kliniske udviklingsprogram.

Sikkerhed og virkning blev undersøgt i to randomiserede, kontrollerede, internationale fase III-multicenterstudier hos patienter med onykomykose i tåneglene. Terclara har vist sig at have en overlegen virkning sammenlignet med vehiklet (studie MOB015B-IV).

Studie MOB015B-III omfattede 452 forsøgspersoner i alderen 19-76 år (gennemsnit 56,3) og sammenlignede Terclara med en kommercielt tilgængelig formulering af ciclopirox 8 % medicinsk neglelak (N = henholdsvis 296 og 156). Studie MOB015B-IV omfattede 365 forsøgspersoner i alderen 12-74 år (gennemsnit 55,0) og sammenlignede Terclara med dets vehikel (N = henholdsvis 246 og 119).

Alle behandlinger blev påført alle de berørte negle hver dag i 48 uger. Forsøgspersonerne blev fulgt i yderligere 4 uger efter afsluttet behandling, som var det tidspunkt, hvor den endelige vurdering af effekten blev udført i uge 52. Alle effektvurderinger blev foretaget på målområdet, som var storetåneglen. Resultaterne for de vigtigste endepunkter ved uge 52 er vist i nedenstående tabel og viser en klinisk fordel.

**Tabel 2: Samlet analyse af studie MOB015B-III og MOB015B-IV: Resultater ved studiets afslutning (uge 52)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Studie MOB015B-III** | **Studie MOB015B-IV** | **Samlede data** |
| Endepunkt | Terclaran = 296 | Ciclopiroxn = 156 | Terclaran = 246 | Vehikeln = 119 | Terclaran = 542 |
| Komplet helbredelse [1] | 6 (2,0 %) | 2 (1,3 %) | 11(4,5 %) | 0(0,0 %) | 17 (3,1 %) |
| Mykologisk helbredelse [2] | 238(80,4 %) | 64(41,0 %) | 172(69,9 %) | 33(27,7 %) | 410 (75,6 %) |
| Behandlingssucces [3] | 57(19,3 %) | 25(16,0 %) | 38(15,4 %) | 5(4,2 %) | 95 (17,5 %) |
| [1] Komplet helbredelse af *target* tånegl; ændring til negativ svampepodning af dermatofytter og negativ direkte kaliumhydroxid (KOH) mikroskopi og 0 % klinisk sygdomspåvirkning af *target* tåneglen[2] Mykologisk helbredelse; ændring til negativ svampepodning af dermatofytter, negativ direkte kaliumhydroxid (KOH) mikroskopi[3] Behandlingssucces defineres som klinisk sygdomspåvirkning vurderet til 'slet ingen' (0 %) eller 'næsten ingen' (mindre end eller lig med 10 %) og mykologisk helbredelsen = antal forsøgspersoner  |

Ved uge 12 blev der påvist mykologisk helbredelse hos 42,8 % af forsøgspersonerne i Terclara-gruppen, hvilket steg til 75,6 % i uge 52.

I de to fase III-studier fik 542 forsøgspersoner behandling med Terclara i 48 uger efterfulgt af 4 ugers opfølgning. 100 forsøgspersoner (18,5%) rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger; der sås ingen behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8 vedr. bivirkninger).

Pædiatrisk population

Terclaras sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos pædiatriske patienter med onykomykose.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Terclara i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med onykomykose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Ældre

De to pivotale studier omfattede i alt 134 forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år, som blev behandlet med Terclara i det samme behandlingsregime. Der var ingen overordnede forskelle med hensyn til virkning af behandlingen i ≥ 65 år-gruppen sammenlignet med gruppen under 65 år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Systemisk absorption af topikal terbinafin er adskillige størrelsesordener lavere end for oralt administreret terbinafin. Den systemiske eksponering for terbinafin blev undersøgt i et fase I systemisk absorptionsstudie under maksimale anvendelsesbetingelser hos forsøgspersoner med onykomykose. I dette studie blev alle tånegle behandlet med Terclara en gang dagligt i 28 dage. Hos alle forsøgspersoner sås eksponering med middelværdi for Cmax på dag 28 på 718 pg/ml (median 733 pg/ml). Middelværdien for plasma­koncentrationen af terbinafin efter 4 ugers behandling var ca. 2.000 gange lavere end middelværdien for plasmakoncentration (1,39 µg/ml), der blev observeret efter oral administration af 250 mg terbinafin en gang dagligt i 28 dage. Terbinafins systemiske biotilgængelighed ved topikal administration af Terclara anses derfor som ubetydelig.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Terbinafin, der blev administreret på huden hos rotter og minigrise, forårsagede ubetydeligt erytem og/eller ødem hos nogle af dyrene. De samme fund blev observeret hos nogle ubehandlede dyr. Forekomsten øgedes imidlertid i takt med stigende terbinafin-koncentrationer, og effekten blev mere udtalt. Ved 10 % terbinafin (samme koncentration som i produktet) blev der observeret moderat ødem og der blev i meget sjældne tilfælde observeret moderat til svært erytem hos rotter, men ikke hos minigrise.

En række standard *in vitro* og *in vivo* genotoksiske undersøgelser viste ingen tilstedeværelse af mutagent eller klastogent potentiale.

Der blev ikke observeret bivirkninger med påvirkning af fertilitet eller andre reproduktionsparametre i studier med rotter og kaniner.

Topikal administration af Terclara medfører meget lav systemisk eksponering. Risikoen for systemisk toksicitet er derfor minimal.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglycol (E 1520)

Urea

Mælkesyre

Dinatriumedetat (EDTA)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Plastiktube (polyethylen eller polyethylenlaminat med aluminium eller monomateriale barrierelag) med en påføringsspids af silikone og lukket med en hætte af polypropylen.

Pakningsstørrelser: 5 ml (polyethylenlaminat), 5 eller 10 ml (polyethylen).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Moberg Pharma AB

Gustavslundsvägen 42

167 51 Bromma

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67638

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. oktober 2024