

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Terclara 98 mg/ml kutan lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Terbinafinhydroklorid motsvarande 98 mg/ml terbinafin.

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml lösning innehåller 0,7 g propylenglykol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kutan lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Läkemedlet är endast avsedd 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/naglarna 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 ska inte tvättas eller bli våta på minst 8 timmar. Därför rekommenderas applicering 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 i händelse av oavsiktlig 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, hudsjukdomar som psoriasis eller andra kroniska hudsjukdomar, 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), 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 Onychomades 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 topiskt 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

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 $\mu\text{g/ml}$) 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 råttor 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 (E 1520)
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

Plasttub (polyeten eller polyeten laminerad med aluminium eller lågdensitetspolyeten / högdensitetspolyeten) med en applikatorspets av silikon, försluten med ett lock av polypropen.

Förpackningsstorlekar: 5 ml (laminerad polyeten), 5 eller 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

63251

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-08-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-05