

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onytec 80 mg/g medisinsk neglelakk

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett gram medisinsk neglelakk inneholder 80 mg ciklopiroks.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Ett gram medisinsk neglelakk inneholder 10 mg cetostearylalkohol og 730 mg etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Medisinsk neglelakk. Klar, fargeløs til svakt gulaktig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Milde til moderate soppinfeksjoner i neglene forårsaket av dermatofytter, gjær- og muggsopper, som ikke omfatter neglematriks/lunula.

Onytec 80 mg/g medisinsk neglelakk er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Onytec hos barn og ungdom under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Bruk på hud.

Til topikal bruk på fingernegler, tånegler og umiddelbar tilliggende hud (eponychium, hyponychium).

Hvis ikke annet er angitt, skal Onytec neglelakk påføres i et tynt lag én gang daglig på godt vasket og tørr infisert negl(er). Den medisinske neglelakken skal påføres over hele negleplaten, 5 mm ut på tilliggende hud og om mulig under den frie kanten av neglen. Onytec neglelakk trenger omtrent 30 sekunder til å tørke. De behandlede neglene skal ikke vaskes på minst seks timer, og det anbefales derfor påføring om kvelden før sengetid. Etter seks timer kan normale hygienerutiner følges.

Onytec neglelakk behøver ikke å fjernes med løse- eller slipemiddel (f.eks. neglefilings), det er tilstrekkelig å vaske neglene. I tilfelle utilsiktet fjerning av Onytec neglelakk ved vasking kan den påføres på nytt.

Det anbefales å regelmessig klippe vekk den frie neglekanten og eventuelt negl som har løsnet fra neglesengen.

Behandlingen bør fortsette inntil fullstendig mykologisk og klinisk tilheling er oppnådd og frisk negl har vokst ut igjen. Vanligvis varer behandlingen av fingernegler omtrent 6 måneder, mens det for tånegler tar omtrent 9 til 12 måneder.

Kontroll av soppkultur bør gjøres 4 uker etter at behandlingen er avsluttet for å unngå at eventuelle rester av virkestoffet interfererer med kulturresultatet.

Da dette er en topikal behandling er forskjellig dosering ikke nødvendig for spesielle populasjoner.

Dersom tilstanden er motstandsdyktig mot behandling med Onytec neglelakk og/eller det er utstrakt involvering av én eller flere finger- eller tånegler, skal oral tilleggssbehandling vurderes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Barn og ungdom under 18 år på grunn av utilstrekkelig erfaring med denne aldersgruppen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mild til moderat onykomykose er definert som soppinfeksjon som angriper opptil 75 % av negleoverflaten, omfatter opp til 5 negler, uten at neglematriksen/lunula er påvirket.

Ved alvorlig onykomykose og ved predisponerende faktorer, slik som diabetes og forstyrrelser i immunsystemet, skal det vurderes tillegg av systemisk behandling.

Sykdommens varighet, omfanget av infeksjonen (hvor stor del av negleplaten som er angrepet), neglens tykkelse (> 2 mm kan indikere at neglematriks er påvirket, og keratinrester) kan påvirke resultatet av behandlingen.

I tilfelle sensibilisering skal behandlingen seponeres, og egnet behandling igangsettes.

Pasienter som har diabetes, sykdommer i immunsystemet, perifer vaskulær sykdom, skade, smertefulle eller alvorlig ødelagte negler, hudsykdommer slik som psoriasis eller andre kroniske hudsykdommer, ødem, pusteproblemer (gule negler-syndrom) i anamnesen, bør søke råd hos legen før de setter i gang med behandlingen.

Risikoen ved fjerning av løs, infisert negl av helsepersonell eller av pasienten selv ved vasking skal vurderes nøye for pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus eller diabetisk nevropati i anamnesen.

Kontakt med øyne og slimhinner skal unngås.

Neglelakken er kun til utvortes bruk.

Ikke bruk neglelakk eller andre kosmetiske negleprodukter på behandlede negler.

Onytec inneholder cetostearylalkohol som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. irriterende kontaktdermatitt).

Flasken bør holdes lukket når den ikke er i bruk.

Dette legemidlet inneholder 730 mg alkohol (etanol) i hver gram oppløsning. Legemidlet kan gi en brennende følelse på skadet hud.

Dette legemidlet er brannfarlig. Skal ikke utsettes for varme og åpen flamme.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen legemiddelinteraksjonsstudier er blitt utført. Systemisk biotilgjengelighet av ciklopiroks etter påføring som anbefalt, er mindre enn 2 %, en mengde som ansees som ubetydelig. Det er derfor ikke forventet interaksjoner på systemisk nivå.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data på eksponering av ciklopiroks hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på svangerskap, embryoutvikling, fosterutvikling og/eller fødsel. Det finnes imidlertid ikke tilstrekkelige data på eventuelle langtidseffekter på postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Den systemiske eksponeringen for ciklopiroks er ubetydelig, derfor kan bruk av Onytec neglelakk om nødvendig vurderes under svangerskapet.

Amming

Det er ukjent om ciklopiroks eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men ved terapeutiske doser av Onytec neglelakk forventes ingen effekter hos nyfødte/spedbarn.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier hos mennesker. En redusert fertilitetsindeks hos rotter er observert etter oral administrering (se pkt. 5.3). Disse dataene fra dyr er av ubetydelig klinisk relevans, på grunn av den lave systemiske eksponeringen av ciklopiroks ved terapeutisk behandling med Onytec.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Onytec har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er kategorisert etter følgende frekvens:

svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært sjeldne: erytem, skjellende hud, svie og kløe på applikasjonsstedet.

Ikke kjent: utslett, eksem, allergisk dermatitt, også utenfor applikasjonsstedet.
(Forbigående) misfarging av neglene (denne reaksjonen kan også forårsakes av selve onykomykosen).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Onytec er til utvortes bruk. Det er ikke rapportert om tilfeller av overdosering ved bruk av dette preparatet. Ved utilsiktet oralt inntak kan egnet metode for gastrisk tømning anvendes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Fungicider til dermatologisk bruk; Andre fungicider til utvortes bruk, ATC-kode: D01A E14

Onytec neglelakk er en original patentert formulering av ciklopiroks basert på hydroksypropylkitosan for påføring av virkestoffet til neglene.

Onytec neglelakk har en topikal antimykotisk virkning. Virkestoffet er ciklopiroks (derivat av pyridon). *In vitro* har ciklopiroks vist å ha både fungicid og fungistatisk effekt, i tillegg til sporicid aktivitet. Ciklopiroks er virksomt mot et bredt spekter av dermatofytter, gjær-, mugg- og andre sopper. For de fleste dermatofytter (*Trichophyton*-, *Microsporum*-, *Epidermophyton*arter) og gjærsopper (*Candida albicans*, andre *Candida*arter) ligger minimal inhiberingskonsentrasjon (MIC) i området 0,9 til 3,9 µg/ml.

Tabell over følsomme stammer (relevante for sykdom)

Dermatofytter	<i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton spp</i> <i>Microsporum canis</i> <i>Epidermophyton floccosum</i>
Gjærsopper	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i>
Muggsopper	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Fusarium solani</i>

Klinisk effekt og sikkerhet

Onytec neglelakk er undersøkt i en klinisk langtidsstudie hos 467 pasienter med onykomykose, sammenlignet med placebo og en kommersielt tilgjengelig formulering av ciklopiroks 8 % neglelakk. Alle behandlingene ble påført de infiserte neglene daglig i 48 uker. Pasientene ble deretter oppfulgt i ytterligere 12 uker. Alle vurderingene av effekt ble foretatt på stortånegl, som var målet for behandlingen.

Tabell over resultatene ved slutten av oppfølgingen (uke 60)

Endepunkt	Onytec neglelakk	Placebo	Referansepreparat i EU
“Fullstendig tilheling” [*]	12,7 %	1,3 %	5,8 %
“Respondere” [#]	28,7 %	14,7 %	17,3 %
“Forbedring” [§]	46,5 %	34,7 %	39,7 %
Reduksjon av syk negl [¥]	36,3 %	16,2 %	21,8 %

^{*} konvertering til negativt både ved KOH-mikroskopi og for soppkultur, og 100 % tilheling av stortånegl som var målet for behandlingen.

[#] konvertering til negativt både ved KOH-mikroskopi og for soppkultur, og reduisering av sykt område på neglen til ≤ 10 % (inkludert null) av hele neglen, etter blindet vurdering.

§ pasienter med minst 20 % reduksjon av sykt område på neglen, etter blindet vurdering ved slutten av behandlingen i forhold til ved baseline og konvertering til negativt ved KOH og kultur.

¶ Reduksjon av sykt område på neglen til ≤ 10 % av hele neglen, etter blindet vurdering.

Onytec neglelakk viste bedre effekt sammenlignet med placebo og referansepreparat av ciklopiroks. En bedre effekt ble påvist på det primære endepunktet "tilheling" og på det sekundære hovedendepunktet "respondere", ved en 119 % høyere hyppighet enn for referansepreparatet for "tilheling" (statistisk signifikant, $p < 0,05$) og 66 % høyere hyppighet for "respondere" (statistisk signifikant, $p < 0,05$).

I kliniske studien er det ikke rapportert om legemiddelrelaterte systemiske bivirkninger.

Toleransen på applikasjonsstedet ble kontinuerlig overvåket gjennom hele behandlingsperioden. Tegn og symptomer ble registrert hos henholdsvis 2,8 % og 7,8 % i Onytec-gruppen, 8,6 % tegn og 16 % symptomer ble registrert i referansegruppen og 7,2 % tegn og 12,4 % symptomer ble registrert i placebogruppen. Det hyppigst registrerte tegnet var erytem (2,8 % i Onytec-gruppen og 8,6 % i referansegruppen). Det hyppigst registrerte symptomet var brennende følelse (2,8 % i Onytec-gruppen og 10,7 % i referansegruppen).

En annen randomisert klinisk langtidsstudie ble utført hos 137 pasienter med onykomykose. Studien var randomisert, to-armet, med varighet på 48 uker og sammenlignet daglig påføring av Onytec neglelakk med en kommersielt tilgjengelig formulering av 5 % amorolfen neglelakk med akrylat påført to ganger i uken.

Alle vurderingene av effekt (endepunkter) ble foretatt på en stortånegl, som var målet for behandlingen.

Studiet oppnådde sitt primære formål, dvs. å vise at behandling med Onytec neglelakk etter 12 uker ikke var dårligere enn neglelakk med 5 % amorolfen ved konvertering til negativt for soppkultur: 78 % konvertering til negativt for Onytec neglelakk, kontra 64,7 % for 5 % amorolfen, som betyr en variasjon på 13,6 % mellom behandlingene (95 % konfidensintervall [-1,4; 28,5])

Ved uke 48 var prosentandelen av pasienter med fullstendig tilheling, behandlingssuksess/responderingsrate og mykotisk tilheling i Onytec-gruppen konsekvent høyere enn i referansegruppen:

Tabell: resultater ved slutten av behandling (uke 48)

Endepunkt	Onytec neglelakk	5 % amorolfen neglelakk	Variasjon (%)	95 % konfidensintervall ved variasjonene
Fullstendig tilheling*	35,0 %	11,7 %	23,3**	8,8; 37,9
Behandlingssuksess#	58,3 %	26,7 %	31,7**	14,9; 48,4
Mykotisk tilheling\$	100 %	81,7 %	18,3**	8,5; 28,1

* konvertering til negativt både ved KOH-mikroskopi og for soppkultur, og 100 % frisk stortånegl, etter blindet vurdering.

konvertering til negativt både ved KOH-mikroskopi og for soppkultur, og reduksjon av sykt område på neglen til ≤ 10 % av hele neglen, etter blindet vurdering.

\$ konvertering til negativt både ved KOH-mikroskopi og for soppkultur.

** $p < 0,001$

I denne kliniske studien ble det heller ikke rapportert om legemiddelrelaterte systemiske bivirkninger.

Onytec neglelakk ble godt tolerert med tanke på lokale og generelle bivirkninger. Tegn på irritasjon på huden som omringet den behandlede neglen ble bare observert i 2,06 % av gruppen som fikk Onytec neglelakk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Onytec neglelakk har vist god evne til å penetrere gjennom keratin. Ved å oppnå fungicide konsentrasjoner på infeksjonsstedet fører virkestoffet til irreversibel binding til celleveggen hos soppen, og dette hemmer opptaket av nødvendige komponenter for cellulær syntese og for respirasjonsskjeden.

En svært liten mengde ciklopiroks blir absorbert systemisk (< 2 % av påført dose) og blodnivåene i en langtidsstudie var 0,904 ng/ml (n = 163) og 1,144 ng/ml (n = 149) etter henholdsvis 6 og 12 måneders behandling. Dette viser at legemidlet utøver sin effekt spesifikt på lokalt nivå og at risikoen for mulig interferens med normale kroppsfunksjoner er minimal.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for orale doser av ciklopiroks opp til 10 mg/kg indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. I reproduksjonsstudier på rotter og kaniner er det ikke funnet embryo- eller føtotoksisitet eller teratogenitet. Ved oral dosering på 5 mg/kg er det observert redusert fertilitetsindeks hos rotter. Det er ikke funnet bevis for peri- eller postnatal toksisitet. Eventuelle langtidseffekter hos avkommet er imidlertid ikke undersøkt. Onytec neglelakk viste ingen irritasjon i studier på lokal toleranse hos kaniner og marsvin.

Kitosanderivatet i formuleringen er tropomiosinfritt og viste ikke allergent potensiale hos pasienter med skalldyrallergi.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etylacetat
Etanol (96 %)
Cetostearylalkohol
Hydroksypropylkitosan
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år
Etter anbrudd av flasken: 6 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Etter anbrudd av pakningen: Hold flasken tett lukket for å unngå at innholdet fordampes.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

Dette legemidlet er brannfarlig. Skal ikke utsettes for varme og åpen flamme.

Ved temperaturer under 15 °C kan den medisinske neglelakken tykne. Lett utfelling eller dannelse av et lett bunnfall kan også forekomme. Dette kan reverseres ved oppvarming til romtemperatur (25 °C) ved å gni flasken mellom hendene til oppløsningen er klar igjen (omtrent ett minutt). Dette har ingen innvirkning på preparatets kvalitet eller effekt.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar glassflaske med skrukork av polypropylen utstyrt med en pensel.

Pakningsstørrelser: 3,3 ml, 6,6 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Polichem SA
50, Val Fleuri, 1526 Luxembourg
Luxembourg

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7853

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.07.2012

Dato for siste fornyelse: 14.03.2017

10. OPPDATERINGSDATO

17.11.2022