

1. LEGEMIDLETS NAVN

Terclara 98 mg/ml liniment, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Terbinafinhydroklorid tilsvarende 98 mg/ml terbinafin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

1 ml oppløsning inneholder 0,7 g propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Liniment, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Milde til moderate sopppinfeksjoner på negler forårsaket av dermatofytter og/eller andre terbinafinsensitive sopparter. Terclara er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Legemidlet er kun til bruk på fingernegler og tånegler.

Dosering

Terclara skal påføres alle angrepne negler én gang daglig.

Behandlingstiden er vanligvis ca. 6 måneder for fingernegler og 9-12 måneder for tånegler.

Alternativ behandling inkludert peroral behandling bør vurderes, dersom tilfredsstillende respons ikke er oppnådd ved slutten av behandlingsperioden.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Kun til bruk på negler.

Fjern neglelakk eller andre kosmetiske produkter fra neglene og huden rundt før påføring av Terclara.

Påfør et tynt lag Terclara én gang daglig på hele overflaten av de angrepne neglene og under den frie neglekanten ved å bruke påføringstuppen på tuben. Ikke påfør Terclara på huden rundt neglene. Vent i ca. 5 minutter til oppløsningen har tørket helt. De behandlede neglene skal ikke vaskes eller bli våte på minst 8 timer. Det er derfor anbefalt å påføre oppløsningen om kvelden før sengetid og etter dusjing eller bading.

Det er ikke nødvendig å fjerne Terclara med løsemiddel eller sliping (f.eks. neglefil).

Ikke påfør Terclara på neglesengen dersom den angrepne neglen eller deler av den angrepne neglen har løsnet fra neglesengen.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun til utvortes bruk. Unngå kontakt med øyne og slimhinner. Skyll grundig med rennende vann ved utilsiktet kontakt med øyne eller slimhinner.

Ved predisponerende faktorer, som diabetes og immunsykdommer, bør tillegg av systemisk behandling vurderes. Pasienter med en sykehistorie med diabetes, immunsykdommer, perifer vaskulær sykdom, skadede, smertefulle eller svært ødelagte negler, hudlidelser som psoriasis eller andre kroniske hudlidelser, og gul neglesyndrom (ødem i beina, pusteproblemer og gulfarging av neglene) bør snakke med lege før oppstart av behandling.

Terclara inneholder 0,7 g propylenglykol i hver ml oppløsning.

Pediatrisk populasjon

Terclara skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år, på grunn av manglende klinisk erfaring i denne aldersgruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Terclara på grunn av svært lav systemisk absorpsjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ettersom systemisk eksponering av terbinafin er minimal, er det ikke forventet noen bivirkninger under graviditet. Hvis nødvendig, kan bruk av Terclara under graviditet vurderes.

I en sammenligningsstudie med matching for tilbøyelighetsscore (propensity score-matched) utført i Danmark med 4065 terbinafineksponerte graviditeter og 40 650 ikke-eksponerte graviditeter, ble det ikke identifisert signifikante forskjeller i risiko for alvorlige misdannelser eller spontanaborter mellom graviditeter med peroral terbinafineksponering, topikal terbinafineksponering og ingen eksponering.

Amming

Terbinafin blir skilt ut i morsmelk. Etter topikal bruk forventes kun lav systemisk eksponering. Terbinafin skal kun brukes av mødre som ammer dersom forventet nytte oppveier risikoen for spedbarnet.

Spedbarn må ikke komme i kontakt med områder som er behandlet.

Fertilitet

Det er ikke sett effekter av terbinafin på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert hos flere enn 1 % av personene i to randomiserte, kontrollerte studier, var misfarging av negler, onykolyse, onykomadese, paronyki, kontaktdermatitt og erytem.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er angitt i henhold til MedDRAs organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som følger: 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 ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Misfarging av negl Onykolyse Onykomadese Paronyki Kontaktdermatitt Erytem
	Mindre vanlige*	Hudirritasjon Dermatitt Neglesykdom Kløe

*Mindre vanlige bivirkninger, påvirker de behandlede neglene eller huden rundt. Disse reaksjonene lignet på de vanlige bivirkningene som er inkludert i tabellen, eller kan beskrives som hudirritasjon, dermatitt eller neglesykdommer.

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

På grunn av administrasjonsmåten, er overdosering svært usannsynlig. Ingen systemiske tegn på overdosering forventes etter påføring av Terclara, på grunn av lav systemisk absorpsjon av topikal terbinafin. Ved utilsiktet peroralt inntak bør egnede symptomatiske tiltak iverksettes etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fungicider til topikal bruk, ATC-kode: D01A E15

Terbinafin er et allylamin som har en bredtspektret antimykotisk aktivitet ved soppinfeksjoner forårsaket av dermatofytter slik som *Trichophyton* (f.eks. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* og *Epidermophyton floccosum*. Ved lave konsentrasjoner har terbinafin fungicid effekt mot dermatofytter og gjærsopp. Aktiviteten mot gjærsopp er fungicid (f.eks. *Pityrosporum orbiculare* eller *Malassezia furfur*) eller fungistatisk, avhengig av artene.

Terbinafin interferer spesifikt med soppens sterolbiosyntese på et tidlig stadium. Dette fører til mangel på ergosterol og til intracellulær akkumulering av skvalen, noe som resulterer i celledød hos soppen. Terbinafin virker ved å hemme skvalenepoksidase i soppens cellemembran.

Klinisk effekt og sikkerhet

Totalt 953 personer fikk Terclara i det kliniske utviklingsprogrammet med syv studier.

Sikkerhet og effekt ble undersøkt i to randomiserte, kontrollerte, multisenter, internasjonale fase III-studier med pasienter med onykomykose i tånegler. Det ble vist at Terclara hadde bedre effekt enn vehikkel (studie MOB015B-IV).

Studie MOB015B-III inkluderte 452 personer i alderen 19-76 år (gjennomsnitt 56,3) og sammenlignet Terclara med en kommersielt tilgjengelig formulering med ciklopiroks 8 % neglelakk (henholdsvis N = 296 og 156). Studie MOB015B-IV inkluderte 365 personer i alderen 12-74 år (gjennomsnitt 55,0) og sammenlignet Terclara med dets vehikkel (henholdsvis N = 246 og 119).

Alle behandlinger besto av påføring hver dag i 48 uker på alle angrepne negler. Personene ble fulgt opp i ytterligere 4 uker etter avsluttet behandling, og endelig vurdering av effekt ble utført ved uke 52. Alle effektvurderinger ble utført på stortåens negl. Resultatene for de viktigste endepunktene ved uke 52 er vist i tabellen nedenfor, og de viser klinisk nytte.

Tabell 2: Samlede analyser fra studie MOB015B-III og MOB015B-IV: Resultater ved slutten av studiene (Uke 52)

	Studie MOB015B-III		Studie MOB015B-IV		Samlede data
Endepunkter	Terclara n = 296	Ciklopiroks n = 156	Terclara n = 246	Vehikkel n = 119	Terclara n = 542
Fullstendig tilheling [1]	6 (2,0 %)	2 (1,3 %)	11 (4,5 %)	0 (0,0 %)	17 (3,1 %)
Mykologisk tilheling [2]	238 (80,4 %)	64 (41,0 %)	172 (69,9 %)	33 (27,7 %)	410 (75,6 %)
Vellykket behandling [3]	57 (19,3 %)	25 (16,0 %)	38 (15,4 %)	5 (4,2 %)	95 (17,5 %)

[1] Fullstendig tilheling av tånegl; endring til negativ for dermatofytter i soppkultur, negativ på direkte kaliumhydroksid (KOH)-mikroskopi og 0 % klinisk sykdom i tåneglen

[2] Mykologisk tilheling; endring til negativ for dermatofytter i soppkultur og negativ på direkte KOH-mikroskopi

[3] Vellykket behandling er definert som klinisk sykdom som er vurdert som «fullstendig fraværende» (0 %) eller «nesten fraværende» (mindre enn eller lik 10 %), samt mykologisk tilheling.

n = Antall personer

Ved uke 12 ble mykologisk tilheling vist hos 42,8 % av personene i Terclara-gruppen, med en økning til 75,6 % ved uke 52.

I de to fase III-studiene, fikk 542 personer behandling med Terclara i 48 uker og ble fulgt opp i ytterligere 4 uker. 100 personer (18,5 %) rapporterte behandlingsrelaterte bivirkninger. Det var ingen alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Terclara har ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter med onykomykose.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Terclara i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av onykomykose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Eldre

Totalt 134 personer ≥ 65 år ble inkludert i to pivotale studier og behandlet med Terclara ved bruk av samme behandlingsregime. Det var ingen generell forskjell i effekt ved behandling i gruppen ≥ 65 år sammenlignet med gruppen under 65 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Systemisk absorpsjon av topikal terbinafin er mange ganger lavere enn for peroralt administrert terbinafin. Systemisk eksponering for terbinafin er vurdert i en fase I-studie av systemisk absorpsjon ved maksimal bruk til personer med onykomykose. I denne studien ble alle tånegler behandlet med Terclara én gang daglig i 28 dager. Alle personene viste eksponering med gjennomsnittlig $C_{\max}$ på dag 28 på 718 pikogram/ml (median 733 pikogram/ml). Gjennomsnittlig terbinafinkonsentrasjon i plasma etter 4 ukers behandling var ca. 2000 ganger lavere enn gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon (1,39 mikrogram/ml) sett etter peroral administrering av 250 mg terbinafin én gang daglig i 28 dager. Systemisk biotilgjengelighet av terbinafin etter topikal bruk av Terclara kan derfor ses bort fra.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Terbinafin administrert på huden til rotte og minigris ga minimalt med erytem og/eller ødem hos noen av dyrene. Det samme ble funnet hos enkelte ubehandlede dyr. Med økende terbinafinkonsentrasjoner økte forekomsten, og effektene ble mer uttalt. Ved 10 % terbinafin (samme konsentrasjon som i legemidlet) ble moderat ødem og moderat til alvorlig erytem observert i svært sjeldne tilfeller hos rotter, men ikke hos minigris.

Et standardsett med *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetstester ga ingen holdepunkter for mutagent eller klastogent potensiale.

Det ble ikke observert bivirkninger med hensyn til fertilitet eller andre reproduksjonsparametere i studier med rotte eller kanin.

Topikal administrering av Terclara medfører lav systemisk eksponering. Risiko for systemisk toksisitet er derfor minimal.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Propylenglykol (E 1520)
Urea
Melkesyre
Dinatriumedetat (EDTA)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plasttube (polyetylen eller polyetylen laminert med aluminium eller lavtetthets-/høytetthetspolyetylen) med en påføringstupp av silikon, lukket med en hette av polypropylen.

Pakningsstørrelser: 5 ml (laminert polyetylen), 5 eller 10 ml (polyetylen).

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

Moberg Pharma AB
Gustavslundsvägen 42
167 51 Bromma
Sverige

8. MARKEDSFÖRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14684

9. DATO FOR FÖRSTE MARKEDSFÖRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

16.09.2024