

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXOTAFIN 78,22 mg/ml barniz de uñas medicamentoso

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro de barniz de uñas medicamentoso contiene 78,22 mg de terbinafina (como terbinafina hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido

Un ml de barniz de uñas medicamentoso contiene 616 mg de etanol (96%).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Barniz de uñas medicamentoso.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Indicado para el tratamiento de infecciones fúngicas de las uñas de leves a moderadas, causadas por dermatofitos y/u otros hongos sensibles a terbinafina.

Terbinafina Sandoz está indicado en adultos.

Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos.

4.2. Posología y forma de administración

El barniz de uñas medicamentoso debe ser aplicado sobre las uñas afectadas de los dedos de las manos o de los pies.

Posología

Durante las 4 primeras semanas, aplicar a las uñas afectadas una vez al día. Después de este periodo, aplicar una vez a la semana.

En general, la duración del tratamiento para las uñas de las manos es de unos 6 meses mientras que para las uñas de los pies es de 9 a 12 meses.

Se debe considerar el tratamiento oral adicional en casos de respuesta inadecuada al tratamiento tópico, al final del tratamiento y en casos de infección grave de las uñas, en uno o más dedos de la mano y/o dedos del pie y/o implicación de la matriz. En estas situaciones, se debe consultar a un médico.

Dosificación en poblaciones especiales:

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de terbinafina en niños y adolescentes entre 2 y 17 años no han sido establecidas todavía. Los datos disponibles en niños y adolescentes están descritos en la sección 4.8 y 5.1.

Forma de administración

Solo para uso cutáneo (para aplicación sobre las uñas).

Antes de de aplicar Terbinafina Sandoz, se debe eliminar cualquier resto de esmalte o cualquier otro tipo de productos cosméticos de las uñas y de la piel adyacente a las uñas. Limpiar y secar las áreas afectadas minuciosamente.

Usando el aplicador, aplicar una capa fina sobre toda la superficie de uña afectada, 5 mm de la piel que rodea la uña y, si es posible, por debajo del borde frontal de la uña y también, la piel situada debajo de la uña.

Esperar durante unos 30 segundos hasta que el barniz se haya secado completamente. Las uñas tratadas no deben ser lavadas o humedecidas durante al menos 6 horas. Por lo tanto, se recomienda la aplicación durante la noche antes de acostarse y después de que se bañe o duche. Transcurrido este tiempo, se puede continuar con las prácticas de higiene habituales.

Terbinafina Sandoz no necesita ser eliminado con ningún disolvente o abrasivos (lima de uñas). Es suficiente con limpiar las uñas cuidadosamente con agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todos los tratamientos tópicos de onicomicosis, en caso de implicación de más de 3 uñas o si más de la mitad de la uña se encuentra alterada o la matriz de la uña está involucrada, y en casos de factores predisponentes, como diabetes y desordenes inmunitarios, la adición de una terapia sistémica debe ser considerada.

La duración de la enfermedad, el grado de afectación de la uña y el espesor de la uña pueden influir en los resultados del tratamiento.

Terbinafina Sandoz es solo para uso externo.

Los pacientes con historia clínica de diabetes, trastornos inmunológicos, enfermedad vascular periférica, uñas doloridas, lesionadas o seriamente dañadas, condiciones de la piel como psoriasis u otras condiciones crónicas de piel, y síndrome de la uña amarilla (edema en las extremidades inferiores, desordenes respiratorios y decoloración amarilla de las uñas) deben consultar a su médico antes de comenzar el tratamiento.

Se debe evitar el contacto con cualquier parte del cuerpo diferente del área afectada hasta que el barniz esté completamente seco. En caso de contacto accidental con ojos o membranas mucosas se puede producir irritación. En caso de contacto accidental con estas zonas, lavar con abundante agua corriente.

El impacto del esmalte de uñas u otros productos cosméticos para las uñas sobre la eficacia de terbinafina no ha sido evaluado.

Población pediátrica

Terbinafina Sandoz no debe ser utilizada en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de experiencia clínica en este grupo de edad.

Terbinafina Sandoz contiene 616 mg de alcohol (etanol) en cada ml de solución. Puede causar sensación de ardor en la piel lesionada.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Sin embargo, después de la aplicación de acuerdo con las recomendaciones, la biodisponibilidad sistémica de terbinafina es considerada nula (ver sección 5.2), por lo que no se esperan interacciones sistémicas.

No debe utilizarse otros medicamentos en las áreas afectadas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de terbinafina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad con respecto al embarazo o para la salud del feto (ver sección 5.3).

Terbinafina no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que exista una clara necesidad.

Lactancia

Terbinafina se excreta en la leche materna. Tras un uso tópico, se espera que la exposición sistémica sea baja.

Terbinafina solo debe ser utilizada en madres lactantes si se espera que el beneficio justifique el riesgo para el lactante.

Además, los lactantes no deben entrar en contacto con cualquier área tratada.

Fertilidad

No se han observado efectos de terbinafina sobre la fertilidad en estudios animales (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adultos

El perfil de seguridad de terbinafina en adultos está basado en los datos agrupados de 2 estudios aleatorizados, doble-ciego y con vehículo controlado (PM1331 y PM0731) en pacientes con onicomicosis de leve a moderada. Un total de 556 pacientes que fueron tratados con terbinafina con la pauta posológica recomendada y 454 pacientes tratados con el vehículo. El efecto adverso que aparece más comunmente es eritema (0,9% en el brazo de terbinafina; ningún caso de eritema reportado en el brazo del vehículo) en el lugar de aplicación. Todos los casos de eritema fueron leves y transitorios.

Tabla tabulada de reacciones adversas

En la tabla 1 se resume las reacciones adversas que fueron reportadas por los pacientes con onicomicosis tratados con terbinafina. Las frecuencias están definidas como: *Muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *Frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), *Poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), *Raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), *Muy raras* ($< 1/10.000$), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes de onicomicosis tratados con terbinafina.

Clase de órganos del sistema	Frecuencia	Término preferido
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Eritema Irritación de la piel

Población pediátrica

La seguridad de terbinafina fue evaluada en 20 pacientes pediátricos de entre 2 y 17 años de edad con onicomicosis de leve a moderada que participaron en un estudio abierto fase III (PM Ped-004). Los efectos adversos más comúnmente reportados en pacientes pediátricos fue irritación de la piel en 3 de 16 niños (18,8%) de 2 a 11 años, localizada en la zona de aplicación. Ninguna reacción adversa fue reportada en 4 adolescentes de 12 a 17 años. Las reacciones adversas de irritación de la piel fueron leves y transitorias.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Debido a la vía de administración, la sobredosis es muy improbable. No se espera ningún signo sistémico de sobredosis siguiendo la aplicación tópica de terbinafina. En caso de ingestión accidental, se deben tomar medidas para el tratamiento de los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antifúngicos para uso dermatológico tópico; otros antifúngicos para uso tópico, código ATC: D01AE15.

Mecanismo de acción

Terbinafina Sandoz es una formulación original y patentada de terbinafina, compuesta de hidroxipropil-chitosan para la aplicación de la sustancia activa en las uñas.

Terbinafina es una alilamina que posee un amplio espectro de actividad antifúngica de infecciones fúngicas de la piel producidas por dermatofitos tales como Trichophyton (p. ej.: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum*. A concentraciones bajas, terbinafina es fungicida frente a dermatofitos y mohos. La actividad contra levaduras es fungicida (ej. *Pityrosporum orbiculare* o *Malassezia furfur*) o fungistático, según las especies.

Terbinafina interfiere de modo específico en el primer paso de la biosíntesis del esterol fúngico. Esto conduce a una deficiencia en ergosterol y a una acumulación intracelular de escualeno, lo que produce la

muerte celular del hongo. Terbinafina actúa por inhibición de la escualeno epoxidasa en la membrana celular del hongo. La enzima escualeno epoxidasa no está unida al sistema del citocromo P450. Terbinafina no influye en el metabolismo de hormonas u otros fármacos.

Información de ensayos clínicos

Eficacia clínica

Población adulta

Estudio PM1331

Onicomycosis de leve a moderada: Ensayo PM1331, es un ensayo fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con vehículo y sustancia activa, comparado el tratamiento con Terbinafina Sandoz con la administración tópica de amorolfina 5% como referencia activa y vehículo. Terbinafina Sandoz o el vehículo fueron aplicados una vez al día durante 4 semanas y una vez a la semana durante 44 semanas adicionales durante un periodo total de 48 semanas. Amorolfina fue aplicado una vez a la semana durante 48 semanas de una manera abierta debido a las diferencias de las características del producto y la forma de eliminarlo.

Un total de 953 pacientes fueron aleatorizados e incluidos en la medicación de estudio (Población por intención de tratar): 406 al brazo en tratamiento con Terbinafina Sandoz, 410 al brazo del vehículo y 137 al brazo de la sustancia activa de referencia (amorolfina 5%).

La eficacia fue evaluada al final del periodo de seguimiento (semana 60). Todas las evaluaciones fueron realizadas sobre la uña del dedo pulgar del pie. Los objetivos de eficacia incluidos son:

- *Tasa de curación completa:* esta es un conjunto de KOH negativo al microscopio, cultivo negativo para dermatofitos, y ninguna implicación clínica residual (uña totalmente transparente).
- *Tasa de respuesta:* esta es un conjunto de KOH negativo al microscopio, cultivo negativo para dermatofitos, y $\leq 10\%$ de implicación residual.
- *Tasa de cura micológica:* esta es un conjunto de KOH negativo al microscopio, cultivo negativo para dermatofitos.

La Tabla 2 resume los resultados clave del objetivo primario y secundario de eficacia.

Tabla 2: PM1331: Objetivos primarios y secundarios clave de eficacia Resultado en la Semana 60 (ITT Población)

Objetivo	Terbinafina Sandoz (N = 406)	Vehículo (N = 410)	Amorolfina (N = 137)	Odds ratio (95% IC)	
				Terbinafina Sandoz versus Vehículo	Terbinafina Sandoz versus Amorolfina
Tasa de curación completa	5,67%	2,20%	2,92%	2,68 (1,22; 5,86)*	2,00 (0,68; 5,88)
Tasa de respuesta	6,65%	3,41%	3,65%	2,02 (1,04; 3,90)*	1,88 (0,71; 4,98)
Tasa de cura micológica	20,44%	12,20%	18,98%	1,85 (1,26; 2,71)**	1,10 (0,67; 1,79)

IC = Intervalo de confianza; ITT = Intent-to-treat.

Modelo de regresión logística que incluye el factor tratamiento (ultima generalización observada tras planteamiento).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.025$

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de terbinafina en niños menores de 2 años de edad no ha sido todavía establecida.

Para el grupo de edad entre 2 y 17 años, la tolerabilidad y eficacia de terbinafina fue evaluada en un estudio abierto multicéntrico con 20 pacientes pediátricos (16 niños entre 2 y 11 años, y 4 adolescentes de entre 12 y 17 años) con onicomiosis de leve a moderada en las uñas de los pies (Estudio PM Ped-004)

El objetivo primario fue la tolerabilidad local en el lugar de aplicación en cualquier momento durante el estudio. Durante todo el periodo de tratamiento, aparecieron 6 irritaciones leves de piel en 3 niños. La irritación en la piel se resolvió y no llevo a la interrupción del tratamiento. En términos de eficacia, 2/12 (16,7%) niños y 2/4 (50%) de los adolescentes alcanzaron la curación completa en el seguimiento (población ITT).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El barniz de uñas medicamentoso a base de terbinafina ha demostrado buena permeabilidad a través de la queratina. Alcanzando concentraciones fungicidas en el lugar de la infección, la sustancia activa inhibe la escualeno oxidasa, la cual tiene un efecto fungistático y fungicida (ver sección 5.1)

Dado el área limitada de tratamiento por vía tópica, la cantidad de terbinafina que llegar a la circulación sistémica después del tratamiento con Terbinafina Sandoz es nula. La concentración plasmática media de terbinafina en un estado estacionario (\pm desviación estándar [SD]) tras una aplicación semanal (197 ± 134 pg/mL) es más de 3 veces en magnitud menor que aquellas obtenidas tras administración oral de terbinafina ($1,70 \pm 0,77$ microgramos (μ g)/mL). Tras un uso prolongado de terbinafina (hasta 52 semanas), no hay indicación de acumulación de la sustancia activa en el cuerpo.

La concentración media de terbinafina en la uña en un estado estacionario (\pm SD) tras una aplicación semanal de terbinafina (9.245 ± 6.325 microgramos (μ g)/g) es 3 veces mayor en magnitud (hasta 11.000 veces) que los obtenidos tras administración oral (1,01 microgramos (μ g)/g). Las concentraciones en las uñas en un estado estacionario con terbinafina tópica fueron también muchas veces superior en magnitud que la concentración mínima inhibitoria (CMI) para dermatofitos (≥ 500.000 CMI).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos para terbinafina oral no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los datos de los estudios no clínicos disponibles para terbinafina, muestran una mínima posibilidad de irritación de la piel. Los estudios de sensibilización mostraron que terbinafina está desprovista de capacidad alérgica. El potencial fototóxico de terbinafina 10% fue investigado con luz artificial y ningún efecto fototóxico fue observado.

En estudios (semi-oclusivos) de toxicidad cutánea en animales, no se observó ningún efecto adverso sistémico inducido por la sustancia activa terbinafina 10% ó 15% mientras que se observaron nulos o ligeros signos locales de irritación en el lugar de aplicación (eritema, costras, irritación).

Los niveles de plasma de terbinafina tras las 4 y 9 semanas con aplicación cutánea diaria de terbinafina (5%,10%, y 15% de terbinafina) mostraron una baja exposición sistémica para terbinafina con dosis dependencia no detectable.

Los estudios que evalúan el riesgo medioambiental han mostrado que terbinafina hidrocloreuro puede poseer un riesgo para el ecosistema acuático.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol (96 %)
Hidroxipropil-chitosan
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.
Una vez abierto el envase se debe utilizar en un plazo de 6 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para evitar que el barniz se seque.
Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Este producto es inflamable. Mantener alejado del calor y de las llamas.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El barniz de uñas medicamentoso se presenta en un frasco de vidrio transparente tipo III con un aplicador de polietileno de baja densidad (LDPE). El aplicador incorpora una pequeña espátula de LDPE, conectado a un tapón de rosca de polipropileno. El tapón sirve como portador y como cierre del frasco.

Tamaño de envase: 3,3 ml, 6,6 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede poseer riesgos para el medioambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85.627

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.