

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jublia 89 mg/ml Lösung zur Anwendung auf der Haut

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zur Anwendung auf der Haut enthält 89 mg Efinaconazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 479 mg Ethanol 96 % und 0,89 mg Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) pro 1 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Anwendung auf der Haut

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung von leichter bis mittelschwerer Onychomykose der Zehennägel (ohne Beteiligung der Matrix, z. B. distolaterale subunguale Onychomykose) durch Dermatophyten (z. B. *T. rubrum* und *T. mentagrophytes*) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter).

Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene, einschließlich ältere Patienten (> 65 Jahre)

Jublia wird 48 Wochen lang einmal täglich mit dem im Verschluss integrierten Durchflusspinsel auf die betroffenen Zehennägel aufgetragen. Beim Auftragen von Jublia ist darauf zu achten, dass der Zehennagel, der Zehennagelfalz, das Zehennagelbett, das Hyponychium und die Unterseite der Zehennagelplatte vollständig bedeckt sind.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung für Kinder ab 6 Jahren entspricht der Dosierung für Erwachsene. Die derzeit verfügbaren Daten für diese Altersgruppe sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jublia bei Kindern im Alter von < 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Jublia ist nur zur topischen Anwendung auf den Zehennägeln und der unmittelbar angrenzenden Haut vorgesehen.

Vor der Anwendung von Jublia müssen die betroffenen Stellen gründlich gereinigt und abgetrocknet werden. Nach dem Duschen, Baden oder Waschen darf Jublia erst nach einer Wartezeit von mindestens 10 Minuten aufgetragen werden.

Jublia wird auf jeden betroffenen Zehennagel aufgetragen. Jublia wird mit dem Pinsel auf die gesamte Oberfläche des Zehennagels, einschließlich der Nagelhaut, der Hautfalten an den Seiten des Zehennagels und unter dem Nagel, aufgetragen. Jublia muss vollständig getrocknet sein, bevor die behandelte Stelle mit Bettwäsche, Socken oder anderer Kleidung in Berührung kommt. Es wird empfohlen, Jublia abends vor dem Schlafengehen anzuwenden.

Jublia muss nicht mit Lösungsmitteln oder Schleifmitteln (d. h. Nagelfeilen) entfernt werden. Es genügt, die Nägel gründlich mit Wasser abzuwaschen.

Die Behandlung sollte ohne Unterbrechung fortgesetzt werden, bis eine vollständige Heilung erreicht ist und wieder ein gesunder Nagel nachgewachsen ist.

Die Dauer der Erkrankung, das Ausmaß des Befalls der Nagelplatte und die Nageldicke können das Behandlungsergebnis beeinflussen. Der Behandlungserfolg sollte regelmäßig überprüft werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Befall mehrerer Nägel (> 3 Nägel), bei Befall von mehr als zwei Dritteln der Nagelplatte oder Befall der Nagelmatrix sowie bei Vorliegen prädisponierender Faktoren wie Immunstörungen sollte eine zusätzliche systemische Therapie erwogen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der täglichen Anwendung von Jublia über einen Zeitraum von mehr als 48 Wochen ist nicht erwiesen.

Wenn während der Anwendung von Jublia eine Reaktion auftritt, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion oder eine starke Reizung hindeutet, sollte die Behandlung abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Jublia ist nur zur äußeren Anwendung bestimmt.

Jublia ist nicht zur Einnahme oder zur Anwendung am Auge oder in der Vagina bestimmt.

Der Kontakt mit den Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen sind diese gründlich unter fließendem Wasser auszuspülen.

Die Flasche ist bei Nichtgebrauch zu verschließen. Dieses Produkt ist entflammbar. Von Hitze und offenem Feuer fernhalten.

Kinder und Jugendliche

Jublia darf bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Jublia bei Kindern unter 6 Jahren nicht erwiesen ist.

Dieses Arzneimittel enthält Ethanol. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält Butylhydroxytoluol. Butylhydroxytoluol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der geringen systemischen Exposition von Efinaconazol nach topischer Anwendung wurden keine *in-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Jublia in therapeutischen Konzentrationen Cytochrom-P450(CYP450)-Enzyme weder hemmt noch induziert (siehe Abschnitt 5.2). Die topische Anwendung von Jublia führt zu einer sehr geringen systemischen Exposition, daher wird das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer CYP-Hemmung als gering angesehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Jublia bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien mit subkutaner Verabreichung haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Da die systemische Exposition gegenüber Efinaconazol bei der empfohlenen Anwendung gering ist, sind keine Auswirkungen während der Schwangerschaft zu erwarten.

Dennoch sollte die Anwendung von Jublia während der Schwangerschaft nur in Betracht gezogen werden, wenn dies unbedingt notwendig ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Efinaconazol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierversuche haben das Übergehen von Efinaconazol und seinen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt.

Da die systemische Exposition gegenüber Efinaconazol bei der empfohlenen Anwendung gering ist, sind keine Auswirkungen auf das gestillte Kind zu erwarten.

Dennoch sollte die Anwendung von Jublia während der Stillzeit nur in Betracht gezogen werden, wenn dies unbedingt notwendig ist.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität beim Menschen durchgeführt. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Efinaconazol auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Jublia hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Jublia bei Erwachsenen basiert auf gepoolten Daten aus zwei Phase-III-Studien, in denen insgesamt 1.227 Patienten Jublia mindestens einmal über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen angewendet haben. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei den mit Jublia behandelten Patienten gemeldet wurden, waren Dermatitis an der Applikationsstelle (2,1 %) und

Bläschen an der Applikationsstelle (1,5 %). Die meisten unerwünschten Ereignisse in der Jublia-Gruppe wurden vom Prüfarzt als leicht bis moderat eingestuft.

Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist definiert als: *sehr häufig* ($\geq 1/10$); *häufig* ($\geq 1/100, < 1/10$); *gelegentlich* ($\geq 1/1.000, < 1/100$); *selten* ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); *sehr selten* ($< 1/10.000$); *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen, die während der beiden Phase-III-Studien kombiniert (bei mindestens 1 % der Patienten in der Jublia-Gruppe) und aus Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Dermatitis an der Applikationsstelle Bläschen an der Applikationsstelle Schmerzen an der Applikationsstelle
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Einwachsener Nagel
	Gelegentlich	Onychomadesis
	Nicht bekannt ^a	Exfoliation der Haut Nagelverfärbung Erythem

^a Basierend auf Daten nach der Markteinführung; Häufigkeit nicht abschätzbar.

Andere besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Jublia wurde in einer multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Phase-IV-Studie an 60 pädiatrischen Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahren) untersucht, die mindestens eine topische Anwendung von Jublia erhielten. Die Patienten sollten Jublia einmal täglich über einen Zeitraum von 48 Wochen auf die betroffenen Zehennägel auftragen.

Bei zwei Patienten (3,3 %) traten insgesamt 8 Nebenwirkungen auf, die alle als einwachsener Nagel kodiert wurden. Es ist zu erwarten, dass sich Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen bei Erwachsenen unterscheiden.

Ältere Patienten

Von der Gesamtzahl der Patienten in klinischen Studien mit Jublia waren 11,3 % zwischen 65 und < 75 Jahre alt, keiner war älter. Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit zwischen diesen und jüngeren Patienten beobachtet. Auch in anderen berichteten klinischen Erfahrungen wurden keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der Art der Verabreichung ist eine Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Nach topischer Anwendung von Jublia sind keine systemischen Anzeichen einer Überdosierung zu erwarten. Im Falle einer versehentlichen oralen Einnahme sollten bei Bedarf geeignete symptomatische Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur dermatologischen Anwendung, Imidazol- und Triazolderivate ATC-Code: D01AC19.

Wirkmechanismus

Efinaconazol ist ein Azol-Antimykotikum. Efinaconazol hemmt die Lanosterol-14 α -Demethylase von Pilzen, die an der Biosynthese von Ergosterol, einem Bestandteil der Pilzzellmembranen, beteiligt ist, was zu sekundären degenerativen Veränderungen in den Pilzen führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Efinaconazol hat sich sowohl *in vitro* als auch bei klinischen Infektionen als wirksam gegen Isolate der unten aufgeführten Mikroorganismen erwiesen.

Efinaconazol zeigt *in vitro* minimale Hemmkonzentrationen von $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ gegen die meisten ($\geq 90 \%$) Isolate der Mikroorganismen *Trichophyton rubrum* und *Trichophyton mentagrophytes*.

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene

Die Wirksamkeit der einmal täglichen Anwendung von Jublia zur Behandlung der Onychomykose des Zehennagels wurde in zwei 52-wöchigen randomisierten, doppelblinden, Vehikel-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren mit einem klinischen Befall des Ziel-Zehennagels von 20 % bis 50 % ohne Dermatophytome oder Lunula-Beteiligung (Matrix) untersucht. In beiden Studien erhielten die Patienten eine tägliche Behandlung über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen.

Insgesamt wurden 1.655 Patienten randomisiert einer Behandlung zugewiesen (Intention-to-Treat [ITT]-Analyseset): 1.239 Patienten der Jublia-Gruppe, 416 Patienten der Vehikel-Gruppe, und von diesen wurden 1.651 Patienten analysiert (siehe Tabelle 1).

In beiden Studien wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt definiert als der Prozentsatz der Patienten, die in Woche 52 (4 Wochen nach Therapieende) eine vollständige Heilung erreichten (definiert als 0 % klinischer Befall des Ziel-Zehennagels, zusätzlich zu einem negativen Kaliumhydroxid-Test und einer negativen Pilzkultur des Ziel-Zehennagels). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die klinische Wirksamkeit (definiert als eine betroffene Fläche des Ziel-Zehennagels von $< 10 \%$), die mykologische Heilung (definiert als ein negativer Kaliumhydroxid-Test und eine negative Pilzkultur des Ziel-Zehennagels) und das Wachstum des neuen nicht betroffenen Teils des Zehennagels (definiert als Veränderung gegenüber der Baseline bei der Messung des gesunden [nicht mehr betroffenen] Ziel-Zehennagels), alle in Woche 52 bewertet.

Es gab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in den demografischen und Krankheitsmerkmalen zwischen den 2 Behandlungsgruppen zu Baseline. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 51,5 Jahren, 76 % der Patienten waren weiß, und die mittlere von Onychomykose betroffene Fläche des Ziel-Zehennagels betrug 37 %.

In beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien erzielte Jublia in allen primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkten statistisch signifikante bessere Behandlungsergebnisse als das Vehikel ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnisse für den primären und wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 (ITT-Analyseset)

Wirksamkeitsendpunkt	Studie 1		Studie 2	
	Jublia (N = 656)	Vehikel (N = 214)	Jublia (N = 580)	Vehikel (N = 201)
Vollständige Heilung ^a , n (%)	117 (17,8)	7 (3,3)	88 (15,2)	11 (5,5)
Klinische Wirksamkeit ^b , n (%)	234 (35,7)	25 (11,7)	180 (31,0)	24 (11,9)
Mykologische Heilung ^c , n (%)	362 (55,2)	36 (16,8)	310 (53,4)	34 (16,9)
Wachstum des neuen, nicht befallenen Zehennagels ^d , LS-Mittelwert (Standardfehler)	5,0 (0,2)	1,6 (0,4)	3,8 (0,2)	0,9 (0,4)

ITT = Intention-to-Treat; LS = Least Square (kleinste-Quadrate); n = Anzahl der Patienten mit Erfolg; N = Gesamtzahl der Patienten.

- Definiert als sowohl 0 % klinische Beteiligung des Ziel-Zehennagels (d. h. der Zehennagel war vollkommen erscheinungsfrei) als auch mykologische Heilung (d. h. ein negativer Kaliumhydroxid-Test und eine negative Pilzkultur der Ziel-Zehennagelprobe).
- Definiert als betroffene Fläche des Ziel-Zehennagels von $< 10 \%$.

c) Definiert als negativer Kaliumhydroxid-Test und negative Pilzkultur der Ziel-Zehennagelprobe.

d) Definiert als die Veränderung gegenüber der Baseline bei der Messung des gesunden (nicht betroffenen) Ziel-Zehennagels.

Hinweis: Alle p-Werte $< 0,001$ in beiden Studien.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der Phase-III-Studien bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Onychomykose konsistent eine größere Wirksamkeit von Jublia gegenüber dem Vehikel, unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder betroffener Zehennagelfläche.

Eine 72-wöchige, offene Phase-IV-Studie mit Jublia an 219 erwachsenen Patienten mit leichter bis schwerer Onychomykose ergab Hinweise auf klinische Verbesserungen in der gesamten analysierten Population. Bei Baseline betrug die klinische Beteiligung des Zielnagels bei 139 (63,5 %) der Patienten $\leq 50 \%$ bzw. bei 80 (36,5 %) der Patienten $> 50 \%$. Bei der abschließenden Beurteilung zeigten 66,9 % der Teilnehmer mit einer klinischen Beteiligung von 20 bis 50 % bei Baseline eine Reduktion der klinischen Beteiligung auf $\leq 10 \%$ des Zielnagels (primärer Endpunkt), 34,5 % erreichten eine vollständige Heilung und 66,9 % eine mykologische Heilung (sekundäre Endpunkte) im Vergleich zu 38,8 %, 25 % bzw. 52,5 % in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Onychomykose.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jublia bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren mit zumindest leichter Onychomykose der Zehennägel wurde in einer multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Phase-IV-Studie bei einmal täglicher Anwendung über 48 Wochen untersucht.

Insgesamt 60 pädiatrische Patienten erhielten mindestens eine Behandlung mit Jublia. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten betrug 13,4 Jahre; 67 % der Patienten waren männlich und 88 % waren weiß.

Das primäre Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit von Jublia bei pädiatrischen Patienten. Die Auswertung der bis Woche 52 erfassten Wirksamkeitsdaten zeigte, dass der Behandlungserfolg mit der verlängerten Behandlungsdauer zunahm und die Wirksamkeitsergebnisse somit den zuvor berichteten Ergebnissen aus vergleichbaren Studien mit erwachsenen Patienten entsprachen. In Woche 52 hatten 65,0 % der Patienten eine mykologische Heilung, 41,7 % eine vollständige oder nahezu vollständige Heilung und 40,0 % eine vollständige Heilung erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die systemische Resorption von Efinaconazol bei 18 erwachsenen Patienten mit schwerer Onychomykose wurde nach einmal täglicher Applikation von Jublia über 28 Tage an den 10 Zehennägeln der Patienten und 0,5 cm angrenzender Haut bestimmt. Die mittlere Plasma- C_{max} von Efinaconazol \pm SD an Tag 28 betrug $0,67 \pm 0,37$ ng/ml und die mittlere Fläche \pm SD unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) betrug $12,15 \pm 6,91$ h \times ng/ml. Das Plasmakonzentrations-Zeit-Profil im Steady State war über ein 24-stündiges Dosierungsintervall durchgängig flach.

Verteilung

Die *in-vitro*-Bindung von Efinaconazol an menschliche Plasmaproteine ist hoch, 95,8 % bis 96,5 %. Aufgrund der niedrigen systemischen Konzentration ist nicht zu erwarten, dass die Plasmaproteinbindung von Efinaconazol klinisch relevant ist. Die Plasmaproteinbindung war im Bereich von 50 bis 2.500 ng/ml nicht konzentrationsabhängig.

Efinaconazol dringt nach der Jublia-Anwendung *in vitro* durch die Nägel, was darauf hindeutet, dass das Arzneimittel zum Ort der Pilzinfektion im Nagel und im Nagelbett vordringt. In einer 28-tägigen Studie in Franz-Zellen zur Permeabilität bei wiederholter Anwendung unter Verwendung menschlicher Nägel durchdrang 14 C-Efinaconazol den Nagel kurz nach der Applikation der Formulierung. Die Flussrate wurde nach Tag 18 konstant, was als Erreichen des Steady State gewertet wurde. Insgesamt wurden 0,16 % der Radioaktivität in der Nagelplatte festgestellt.

Die durchschnittliche Efinaconazol-Konzentration in den Nägeln der Patienten war um ein Vielfaches (> 20.000 -fach) höher als die minimale Hemmkonzentration für Dermatophyten.

Biotransformation

Jublia (Efinaconazol) wird weitgehend durch oxidative/reduktive Prozesse metabolisiert, mit dem Potenzial einer zusätzlichen Metaboliten-Glucuronidierung. Der Efinaconazol-Metabolismus wird hauptsächlich durch CYP2C19 und CYP3A4 vermittelt. Die inaktive Verbindung H3 wurde als einziger wichtiger Efinaconazol-Metabolit im menschlichen Plasma bestätigt.

Efinaconazol wird in therapeutischen Konzentrationen als Nicht-Inhibitor und Nicht-Induktor der CYP450-Enzymfamilie angesehen. In *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen hemmte Efinaconazol die Aktivität der Enzyme CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 bei Konzentrationen, die > 100 -fach über den Werten der klinischen systemischen Exposition lagen. Darüber hinaus zeigten *in-vitro*-Studien an primären humanen Hepatozyten, dass Efinaconazol keine CYP1A2- oder CYP3A4-Aktivitäten induziert. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Efinaconazol die Pharmakokinetik der Substrate der wichtigsten CYP450-Isoenzyme durch Hemm- oder Induktionsmechanismen beeinflusst.

Elimination

In einer Phase-I-Studie an gesunden Freiwilligen betrug die Plasmahalbwertszeit von Efinaconazol nach täglicher topischer Anwendung an allen 10 Zehennägeln über 7 Tage 29,9 Stunden.

Zur Ausscheidung von Efinaconazol-Metaboliten liegen keine klinischen Daten vor. Präklinische Studien zeigen, dass Efinaconazol-Metaboliten über Urin und Galle/Fäzes ausgeschieden werden.

Linearität/Nicht-Linearität

Nicht zutreffend.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 12 bis 16 Jahren), die das Prüfpräparat 4 Wochen lang einmal täglich auf alle 10 Zehennägel appliziert hatten (unter maximalen Anwendungsbedingungen), waren die Konzentrations-Zeit-Profile für Efinaconazol und den H3-Metaboliten relativ flach, mit nur geringen Konzentrationsschwankungen während des 24-stündigen Dosierungsintervalls. Insgesamt war die systemische Exposition gegenüber Efinaconazol mit einer mittleren Plasma- C_{max} von 0,549 ng/ml und einer AUC_{0-24} von $11,4$ h \times ng/ml niedrig und mit der zuvor bei Erwachsenen berichteten Exposition vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Insgesamt war Efinaconazol bei dermalen Verabreichung gut verträglich, wirkte leicht augenreizend, und ein Potenzial für eine Sensibilisierung der Haut wurde in einem Test auf Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ an Meerschweinchen ermittelt.

In Studien zur dermalen Toxizität wurde Efinaconazol bei Minischweinen, die bis zu 9 Monate lang behandelt wurden, und bei Mäusen, die 13 Wochen lang behandelt wurden, untersucht. Im Allgemeinen wurden Effekte nur nach Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Erhöhte Lebergewichte bei beiden Geschlechtern von Mäusen, verminderte Ovarialgewichte bei weiblichen Tieren und panlobuläre hepatozelluläre Hypertrophie in den Lebern beider Geschlechter wurden bei der 30 % Stärke beobachtet. Das Zielorgan in den topischen Toxizitätsstudien mit Efinaconazol war die Haut, die nach mehreren Anwendungen Anzeichen von Reizung, Hyperkeratose und leichter Entzündung zeigte. Nach Beendigung der Behandlung klang die Hautreizung ab.

In Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsstudien wurde durch Efinaconazol bei subkutaner Verabreichung die Fertilität bei Ratten nicht beeinträchtigt, es führte nicht zu Fehlbildungen bei Ratten und Kaninchen und es wurden keine Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung bei Ratten festgestellt. Bei Ratten verlängerte Efinaconazol den Östruszyklus bei weiblichen Tieren und führte zu embryonaler/fetaler Toxizität (Zunahme embryo-fetaler und prä-/postnataler Sterblichkeit, Verringerung der Zahl lebender Föten, geringere Wurfgrößen und Auswirkungen auf die Plazenta). Diese Auswirkungen wurden nur nach Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen und deuten somit auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Decamethylcyclopentasiloxan
Diisopropyladipat
Alkyl(C₁₂-C₁₅)lactat
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)
Citronensäure
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Gereinigtes Wasser
Ethanol 96 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach Anbruch:

Die Flasche des Arzneimittels fest verschlossen halten, um ein Verdunsten der Lösung zu vermeiden. Diese Lösung ist entflammbar. Von Hitze und offenem Feuer fernhalten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flasche aus hochdichtem Polyethylen mit innenliegendem Einsatz aus Polypropylen und montiertem Verschluss mit Durchflussspindel aus Polyester. Diese Komponenten sind mit einer Schutzkappe aus Polypropylen versehen.

Packungsgrößen: 1 x 4 ml Lösung zur Anwendung auf der Haut und Mehrfachpackungen mit 8 ml (2 Flaschen zu je 4 ml) Lösung zur Anwendung auf der Haut.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall S.A.
Ronda General Mitre 151
08022 BARCELONA
Spanien

Mitvertrieb:
Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3

D-21465 Reinbek
Telefon: 040/72704-0
Telefax: 040/72704-329

8. ZULASSUNGSNUMMER

7009117.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. September 2025

10. STAND DER INFORMATION

09.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff [*Efinaconazol*], dessen Wirkung [*Topische Behandlung von leichter bis mittelschwerer Onychomykose der Zehennägel (ohne Beteiligung der Matrix, z. B. distolaterale subunguale Onychomykose) durch Dermatophyten (z. B. T. rubrum und T. mentagrophytes) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter).*] in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.