

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ONICOTER 78,22 mg/ml smalto medicato per unghie.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di smalto medicato per unghie contiene terbinafina cloridrato equivalente a 78,22 mg di terbinafina.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni ml di smalto medicato per unghie contiene 616 mg di etanolo (96 %).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Smalto medicato per unghie

Soluzione limpida, incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni fungine delle unghie da lievi a moderate causate da dermatofiti e/o altri funghi sensibili alla terbinafina.

ONICOTER è indicato negli adulti.

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antimicotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lo smalto medicato per unghie è destinato all'uso su unghie delle dita della mano o del piede.

Posologia

Dopo un iniziale trattamento giornaliero per un periodo di 4 settimane, ONICOTER deve essere applicato alle unghie interessate una volta a settimana.

In generale, la durata del trattamento è 6 mesi di terapia per le unghie delle mani e da 9 a 12 mesi per le unghie dei piedi.

Deve essere presa in considerazione una terapia orale aggiuntiva in caso di risposta inadeguata al trattamento topico alla fine del periodo di trattamento e in caso di grave infezione dell'unghia, che coinvolge una o più dita delle mani e/o del piede e/o la matrice ungueale. In tali situazioni, è necessario rivolgersi ad un medico.

Dosaggio nelle popolazioni speciali:

Popolazione pediatrica

La sicurezza ed efficacia di ONICOTER non è stata ancora stabilita nei bambini ed adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni. I dati disponibili sui bambini ed adolescenti sono descritti nel paragrafo 4.8 e 5.1.

Metodo di somministrazione

Solo per uso topico (per applicazione sulle unghie).

Prima di ogni applicazione di ONICOTER, rimuovere qualunque smalto cosmetico o altro prodotto cosmetico dalle unghie e sulla cute vicina. Pulire e asciugare accuratamente le aree interessate.

Applicare uno strato sottile di ONICOTER utilizzando l'applicatore su tutta la superficie delle unghie interessate, 5 mm di cute circostante e, se possibile, sotto il bordo libero dell'unghia e sulla pelle sotto l'unghia. Attendere circa 30 secondi finché lo smalto non si sia completamente asciugato. Le unghie trattate non devono essere lavate o bagnate per almeno 6 ore. Si consiglia, quindi, l'applicazione la sera prima di coricarsi e dopo la doccia o il bagno. Trascorso questo tempo, è possibile continuare le normali pratiche igieniche.

ONICOTER non deve essere rimosso con solventi o abrasivi (ad esempio, limatura per unghie). È sufficiente lavare accuratamente le unghie con acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per tutti i trattamenti topici dell'onicomicosi, l'aggiunta di una terapia sistemica dovrebbe essere presa in considerazione in caso di coinvolgimento di più di 3 unghie o un'alterazione di più della metà della lamina ungueale o un coinvolgimento della matrice ungueale, e in caso di fattori predisponenti, come diabete e disturbi immunitari.

La durata della malattia, l'entità del coinvolgimento della lamina ungueale e lo spessore dell'unghia possono influenzare i risultati della terapia.

ONICOTER è solo per uso esterno.

Pazienti con una storia di diabete, disturbi immunitari, malattie vascolari periferiche, unghie ferite, doloranti o gravemente danneggiate, condizioni della pelle come la psoriasi o qualsiasi altra condizione cronica della pelle e sindrome dell'unghia gialla (edema agli arti inferiori, disturbi respiratori e scolorimento giallastro delle unghie) devono consultare un medico prima di iniziare il trattamento.

Il contatto con qualsiasi parte del corpo diversa dalla zona interessata deve essere evitato fino a quando lo smalto non si è completamente asciugato. Può verificarsi irritazione in caso di contatto accidentale con gli occhi o le mucose. In caso di contatto accidentale con queste zone, sciacquare abbondantemente con acqua corrente.

L'impatto dello smalto cosmetico per unghie o di altri prodotti cosmetici per unghie sull'efficacia di ONICOTER non è stato valutato.

Popolazione pediatrica

ONICOTER non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di esperienza clinica in questo gruppo di età.

ONICOTER contiene 616 mg di alcol (etanolo) in ogni ml di soluzione. Può causare sensazione di bruciore sulla pelle danneggiata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Tuttavia, dopo l'applicazione come raccomandato, la biodisponibilità sistemica della terbinafina è considerata trascurabile (vedere paragrafo 5.2), quindi non sono previste interazioni sistemiche.

Altri medicinali non devono essere utilizzati sulle aree colpite.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili sull'uso della terbinafina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto dannoso sulla gravidanza o sulla salute del feto (vedere paragrafo 5.3). ONICOTER non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario.

Allattamento

La terbinafina viene escreta nel latte materno. Dopo l'uso topico è prevista solo una bassa esposizione sistemica.

La terbinafina deve essere utilizzata in una madre che allatta al seno solo se il beneficio atteso giustifica il rischio per il bambino. Inoltre, ai bambini non deve essere consentito di entrare in contatto con alcuna area trattata.

Fertilità

Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti della terbinafina sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ONICOTER non ha alcuna influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Adulti

Il profilo di sicurezza di ONICOTER negli adulti si basa sui dati aggregati di 2 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati rispetto a placebo (PM1331 e PM0731) in pazienti con onicomicosi da lieve a moderata. Un totale di 556 pazienti sono stati trattati con ONICOTER con la dose raccomandata e 454 pazienti sono stati trattati con il placebo. La reazione avversa al medicinale più comunemente riportata è stata l'eritema (0,9% nel gruppo ONICOTER; nessun evento di eritema è stato segnalato nel gruppo del placebo) nel sito di applicazione. Tutti gli eventi di eritema sono stati lievi e transitori.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 1 riassume le reazioni avverse segnalate nei pazienti con onicomicosi che ricevevano ONICOTER. Le frequenze sono definite come: *molto comune* ($\geq 1/10$); *comune* (da $\geq 1/100$ a $<1/10$);

non comune (da $\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$); *raro* (da $\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); *molto raro* ($<1 / 10.000$); *non nota* (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: reazioni avverse in pazienti con onicomicosi trattati con ONICOTER

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eritema Irritazione della pelle

Popolazione pediatrica

La sicurezza di ONICOTER è stata valutata in 20 pazienti pediatrici con onicomicosi da lieve a moderata di età compresa tra 2 e 17 anni che hanno partecipato a uno studio in aperto di Fase III (PM Ped 004). La reazione avversa al medicinale più comunemente segnalata nei pazienti pediatrici è stata l'irritazione della pelle in 3 dei 16 bambini (18,8%) di età compresa tra 2 e 11 anni, localizzata nel sito di applicazione. Non sono stati segnalati eventi avversi nei 4 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Gli eventi di irritazione della pelle nei bambini sono stati lievi e transitori.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

A causa della via di somministrazione, il sovradosaggio è molto improbabile. Non sono attesi segni sistemici di sovradosaggio in seguito all'applicazione topica di ONICOTER. In caso di ingestione orale accidentale, devono essere prese appropriate misure sintomatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso dermatologico, altri antimicotici per uso topico
codice ATC: D01AE15

Meccanismo di azione

ONICOTER è una formulazione originale brevettata di terbinafina, con una base di idrossipropil chitosano per il rilascio della sostanza attiva nelle unghie.

La terbinafina è un'allilammina che ha un ampio spettro di attività antifungina nelle infezioni fungine causate da dermatofiti come *Trichophyton* (ad esempio *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* ed *Epidermophyton floccosum*. A basse concentrazioni la terbinafina è fungicida contro dermatofiti e muffe. L'attività contro i lieviti è fungicida (ad esempio *Pityrosporum orbiculare* o *Malassezia furfur*) o fungistatica, a seconda della specie.

La terbinafina interferisce in modo specifico con la biosintesi degli steroli fungini in una fase iniziale. Ciò porta a una carenza di ergosterolo e ad un accumulo intracellulare di squalene, con conseguente morte delle cellule fungine. La terbinafina agisce inibendo la squalene epossidasi nella membrana cellulare fungina. L'enzima squalene epossidasi non è collegato al sistema del citocromo P450. La terbinafina non influenza il metabolismo degli ormoni o di altre sostanze.

Informazioni da studi clinici:

Efficacia clinica

Popolazione adulta

Studio PM1331

Onicomicosi da lieve a moderata: lo studio PM1331, uno studio di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato rispetto a placebo e un riferimento attivo, ha confrontato il trattamento con ONICOTER rispetto al placebo e l'amorolfina 5% come riferimento attivo. ONICOTER o placebo sono stati applicati una volta al giorno per le prime 4 settimane e una volta alla settimana per ulteriori 44 settimane per un periodo complessivo di 48 settimane. L'amorolfina è stata applicata una volta alla settimana per 48 settimane in aperto a causa delle diverse caratteristiche del prodotto e delle procedure di rimozione.

Sono stati randomizzati un totale di 953 pazienti e somministrati i medicinali in studio (popolazione Intent-to-treat): 406 per il braccio ONICOTER, 410 per il braccio placebo e 137 per il braccio del riferimento attivo (amorolfina 5%).

Gli endpoint di efficacia sono stati valutati alla fine del follow-up (settimana 60). Tutte le valutazioni sono state eseguite su un'unghia grande del piede. Gli endpoint di efficacia includevano:

- *Tasso di guarigione completa:* si trattava di un composito di microscopia KOH negativa, coltura negativa per dermatofiti e nessun coinvolgimento clinico residuo (unghia totalmente chiara).
- *Tasso di risposta:* si trattava di un composito di microscopia KOH negativa, coltura negativa per dermatofiti e coinvolgimento residuo $\leq 10\%$.
- *Tasso di guarigione micologica:* si trattava di un composito di microscopia KOH negativa e coltura negativa per dermatofiti.

La Tabella 2 riassume i risultati degli endpoint principali di efficacia primaria e secondaria.

Tabella 2: PM1331: risultati dell'endpoint principali di efficacia primaria e secondaria alla settimana 60 (popolazione ITT)

Endpoint	ONICOTER R (N = 406)	Placebo (N = 410)	Amorolfina a (N = 137)	Odds ratio (95% IC)	
				ONICOTER rispetto al placebo	ONICOTER rispetto ad amorolfina
<i>Tasso di guarigione completa</i>	5.67%	2.20%	2.92%	2.68 (1.22; 5.86)*	2.00 (0.68; 5.88)
<i>Tasso di risposta</i>	6.65%	3.41%	3.65%	2.02 (1.04; 3.90)*	1.88 (0.71; 4.98)
<i>Tasso di guarigione micologica</i>	20.44%	12.20%	18.98%	1.85 (1.26; 2.71)**	1.10 (0.67; 1.79)

IC = intervallo di confidenza; ITT = Intent-to-treat.
Modello di regressione logistica che include il fattore di trattamento (approccio dell'ultima osservazione riportata).
* $p < 0.05$, ** $p < 0.025$

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ONICOTER nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state ancora stabilite.

Per il gruppo di età da 2 a 17 anni, la tollerabilità e l'efficacia di ONICOTER sono state valutate in uno studio multicentrico in aperto su 20 pazienti pediatrici (16 bambini di età compresa tra 2 e 11 anni e 4 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni) con onicomicosi dell'unghia da lieve a moderata (Studio PM Ped 004).

L'endpoint primario era la tollerabilità locale nel sito di applicazione in qualsiasi momento durante lo studio. Durante l'intero periodo di trattamento, si sono verificati 6 eventi di lieve irritazione cutanea in 3 bambini. Gli eventi di irritazione cutanea si sono risolti e non hanno portato all'interruzione del trattamento. In termini di efficacia, 2/12 (16,7%) dei bambini e 2/4 (50%) degli adolescenti hanno raggiunto la guarigione completa al follow-up (popolazione ITT).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lo smalto per unghie medicato di terbinafina ha dimostrato buone proprietà di permeazione attraverso la cheratina. Ottenendo concentrazioni fungicide nel sito dell'infezione, il principio attivo porta all'inibizione della squalene epossidasi, che ha un effetto fungistatico e fungicida (vedere paragrafo 5.1).

Data l'area limitata trattata dalla via di somministrazione topica, la quantità di terbinafina che raggiunge la circolazione sistemica dopo il trattamento con ONICOTER è trascurabile. Le concentrazioni plasmatiche medie di terbinafina allo stato stazionario (\pm deviazione standard [SD]) dopo l'applicazione una volta alla settimana di ONICOTER (197 ± 134 pg / ml) sono inferiori di oltre 3 ordini di grandezza rispetto a quelle ottenute dopo somministrazione orale di terbinafina ($1,70 \pm 0,77$ μ g / ml). Dopo un uso prolungato di ONICOTER (fino a 52 settimane), non vi è alcuna indicazione di accumulo di farmaco nell'organismo.

Le concentrazioni medie di terbinafina nell'unghia allo stato stazionario (\pm DS) dopo l'applicazione una volta alla settimana di ONICOTER (9245 ± 6325 μ g / g) sono superiori di oltre 3 ordini di grandezza (fino a 11.000 volte) rispetto a quelle ottenute dopo somministrazione orale di terbinafina ($1,01$ μ g / g). Anche le concentrazioni ungueali allo stato stazionario con ONICOTER erano di molti ordini di grandezza superiori alla concentrazione minima inibente (MIC) per i dermatofiti (≥ 500.000 MIC).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici disponibili per la terbinafina orale non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

I dati preclinici disponibili per ONICOTER mostrano un potenziale minimo di irritazione sulla pelle. Studi di sensibilizzazione hanno mostrato che ONICOTER è privo di potenziale allergenico. Il potenziale fototossico di ONICOTER 10% è stato studiato con luce solare artificiale e non sono stati osservati effetti fototossici.

Negli studi di tossicità cutanea (semi-occlusiva) negli animali, non è stato osservato con ONICOTER 10% o 15 % alcun effetto sistemico indotto da farmaci mentre nessun o lieve segno di irritazione locale (eritema, croste, desquamazione) era evidente al sito di applicazione.

I livelli plasmatici di terbinafina dopo l'applicazione cutanea giornaliera sia di 4 settimane che di 9 mesi di ONICOTER (5%, 10% e 15% di terbinafina) hanno mostrato una bassa esposizione sistemica alla terbinafina, senza alcuna dipendenza dalla dose rilevabile.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che la terbinafina cloridrato può rappresentare un rischio per i comparti acquatici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo (96 %)
Idrossipropil-chitosano
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo prima apertura del flacone: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Tenere il flacone ben chiuso per evitare che lo smalto si secchi.
Tenere il flacone nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.
Questo medicinale è infiammabile. Tenerlo lontano da calore o fiamma libera.
Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lo smalto medicato per unghie è confezionato in un flacone trasparente di vetro di tipo III con un applicatore di polietilene a bassa densità (LDPE). L'applicatore incorpora una spatola corta in LDPE, attaccata al tappo a vite di polipropilene del flacone. Il tappo del flacone funge sia da supporto che da chiusura del flacone.

Confezioni: 3,3 ml, 6,6 ml.

È' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il prodotto non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048131015 - "78,22 MG/ML SMALTO MEDICATO PER UNGHIE" 1 FLACONE IN VETRO DA 3,3 ML
CON APPLICATORE

048131027 - "78,22 MG/ML SMALTO MEDICATO PER UNGHIE" 1 FLACONE IN VETRO DA 6,6 ML
CON APPLICATORE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco