

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Polinail 80 mg/g, smalto medicato per unghie

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di smalto medicato per unghie contiene 80 mg di ciclopirox.

Eccipiente con effetto noto: 10 mg di alcol cetostearilico/g di soluzione.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Smalto medicato per unghie. Soluzione limpida, incolore o di colore giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni fungine delle unghie da lievi a moderate causate da dermatofiti, lieviti e muffe, senza coinvolgimento della matrice ungueale/lunula.

Polinail 80 mg/g smalto medicato per unghie è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Polinail nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione:

Uso cutaneo

Per uso topico sulle unghie delle mani e dei piedi e sulla cute immediatamente adiacente (perionichio, iponichio).

Salvo diversa indicazione medica, applicare uno strato sottile di Polinail smalto per unghie una volta al giorno sull'unghia o sulle unghie interessate, dopo averle lavate e asciugate con cura. Applicare lo smalto medicato per unghie sull'intera lamina ungueale, sui 5 mm di cute circostante e, se possibile, sotto il margine libero dell'unghia. Polinail smalto per unghie asciuga in circa 30 secondi. Non lavare le unghie trattate per almeno sei ore: si raccomanda, pertanto, di applicare il prodotto la sera prima di coricarsi. Una volta trascorse le sei ore, potranno essere adottate le normali pratiche igieniche.

Per rimuovere Polinail smalto per unghie non è necessario utilizzare solventi o strumenti abrasivi (ad es., lime per unghie), è sufficiente lavare le unghie. In caso di rimozione involontaria in seguito al contatto con acqua, Polinail smalto per unghie può essere applicato nuovamente.

Si raccomanda di rimuovere regolarmente il margine libero dell'unghia e qualsiasi materiale onicolitico mediante un tagliaunghie.

Continuare il trattamento fino a ottenere la completa guarigione micologica e clinica e fino alla ricrescita sana dell'unghia. Normalmente, la durata del trattamento per le unghie delle mani è di circa 6 mesi, mentre per le unghie dei piedi sono necessari circa dai 9 ai 12 mesi.

Effettuare il controllo della coltura micotica dopo 4 settimane dal termine del trattamento, onde evitare che eventuali residui di principio attivo interferiscano con i risultati della coltura.

Essendo un trattamento topico, non è necessaria una diversa posologia per gruppi specifici di popolazione.

Se la patologia è refrattaria alla terapia con Polinail smalto per unghie e/o se vi è un coinvolgimento esteso di una o più unghie delle mani e dei piedi, si deve prendere in considerazione una terapia orale aggiuntiva.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a ciclopirox o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa dell'insufficiente esperienza clinica disponibile in questa fascia d'età.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'onicomicosi da lieve a moderata è definita come un'infezione fungina che colpisce fino al 75% della superficie dell'unghia, con coinvolgimento sino a 5 unghie, senza interessamento della matrice dell'unghia/lunula.

In caso di onicomicosi grave e di fattori predisponenti, come il diabete e disturbi del sistema immunitario, deve essere considerata l'associazione di una terapia orale.

La durata della patologia, l'estensione dell'infezione (coinvolgimento della lamina ungueale) lo spessore dell'unghia (> 2mm può indicare il coinvolgimento della matrice, e ipercheratosi della lamina ungueale) possono influenzare i risultati della terapia.

In caso di sensibilizzazione, interrompere il trattamento e istituire una terapia adeguata.

I pazienti con anamnesi di diabete, disturbi del sistema immunitario, patologia vascolare periferica, lesioni, unghie doloranti o gravemente danneggiate, patologie della pelle come la psoriasi o qualsiasi altra condizione cronica della pelle, edema, disturbi respiratori (sindrome delle unghie gialle) devono consultare un medico prima di iniziare trattamento.

In pazienti con anamnesi di diabete mellito insulino-dipendente o di neuropatia diabetica, si deve valutare attentamente il rischio insito nella rimozione del margine libero dell'unghia infetta da parte dell'operatore sanitario o del paziente durante la procedura di pulizia.

Evitare il contatto con gli occhi e con le membrane mucose.

Polinail 80 mg/g smalto medicato per unghie è previsto per il solo uso esterno.

Non utilizzare smalto o altri prodotti cosmetici per unghie sulle unghie trattate.

Polinail smalto per unghie contiene alcol cetostearilico, che può causare reazioni cutanee locali come, ad esempio, dermatite irritativa da contatto.

Tenere chiuso il flacone dopo l'uso. Questo prodotto è infiammabile. Tenere lontano da fonti di calore e da fiamme libere.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica. Tuttavia, una volta applicato secondo le raccomandazioni, la biodisponibilità sistemica di ciclopirox è inferiore al 2%: una quantità considerata trascurabile e, pertanto, non sono previste interazioni a livello sistemico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati clinici su donne in gravidanza esposte a ciclopirox. Studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti nocivi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo dell'embrione o del feto e/o sulla nascita. Tuttavia, non vi sono dati sufficienti sui possibili effetti a lungo termine sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Poiché l'esposizione sistemica a ciclopirox è trascurabile, l'uso di Polinail smalto per unghie può essere preso in considerazione durante la gravidanza, se necessario.

Allattamento:

Non è noto se ciclopirox o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano ma alle dosi terapeutiche di Polinail smalto medicato non ci si aspetta alcun effetto sui neonati e sugli infanti.

Fertilità:

Non sono stati condotti studi di fertilità nell'uomo. In seguito a somministrazione orale, è stata osservata una riduzione dell'indice di fertilità nel ratto (vedere paragrafo 5.3). Tali dati sugli animali hanno una rilevanza clinica trascurabile dovuta alla bassa esposizione sistemica a ciclopirox in seguito a trattamento terapeutico con Polinail.

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

Polinail smalto per unghie non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza di comparsa di effetti indesiderati è definita come segue:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $<1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $<1/1000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto raro: eritema, desquamazione, bruciore e prurito nella sede di applicazione.

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 riportato sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Polinail è per uso topico. Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio dovuti all'uso di questo prodotto. In caso di ingestione accidentale per via orale, ricorrere a un metodo di svuotamento gastrico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antimicotici per uso topico; codice ATC: D01AE14

Polinail smalto per unghie è una formulazione originale brevettata di ciclopirox a base di idrossipropilchitosano per il rilascio del principio attivo nelle unghie.

Polinail smalto per unghie svolge un'azione topica antimicotica. Il principio attivo è ciclopirox (derivato del piridone). *In vitro*, ciclopirox ha mostrato un effetto fungicida e fungistatico nonché un'attività sporicida. Ciclopirox è attivo contro un ampio spettro di dermatofiti, lieviti, muffe e altri funghi. Per la maggior parte dei dermatofiti (specie di *Trichophyton*, *Microsporum* ed *Epidermophyton*) e dei lieviti (*Candida albicans*, altre specie di *Candida*), la MIC è compresa tra 0,9 e 3,9 µg/ml.

Tavola di sensibilità (ceppi correlati alla malattia)

Dermatofiti	<i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton</i> spp <i>Microsporum canis</i> <i>Epidermophyton floccosum</i>
Lieviti	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i>
Muffe	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Aspergillus</i> spp <i>Fusarium solani</i>

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico a lungo termine condotto su 467 pazienti affetti da onicomicosi, Polinail smalto per unghie è stato confrontato con il placebo e con una formulazione di ciclopirox smalto per unghie all'8% disponibile in commercio. Ciascun trattamento è stato applicato quotidianamente per 48 settimane sulle unghie infette. I pazienti sono stati seguiti per un ulteriore periodo di 12 settimane.

Tutte le valutazioni dell'efficacia sono state fatte scegliendo come target l'unghia dell'alluce.

Tabella dei risultati alla fine del follow-up (60 settimane):

Endpoint	Polinail smalto per unghie	Placebo	Prodotto di riferimento UE
“guarigione” completa*	12,7%	1,3%	5,8%
pazienti “responsivi”#	28,7%	14,7%	17,3%
“miglioramento”§	46,5%	34,7%	39,7%
riduzione dell'unghia malata*	36,3%	16,2%	21,8%

* Negativizzazione sia dell'esame microscopico con KOH sia della coltura fungina, e aspetto sano del 100% dell'unghia target.

Negativizzazione sia dell'esame microscopico con KOH sia della coltura fungina, e riduzione dell'area affetta dell'unghia a $\leq 10\%$ (incluso zero) del totale, come valutato in cieco dall'Esaminatore centrale.

§ Pazienti con una riduzione di almeno il 20% dell'area affetta dell'unghia, come valutato dall'Esaminatore centrale in cieco, alla fine del trattamento rispetto al basale e negativizzazione sia dell'esame microscopico con KOH sia della coltura fungina,

* Riduzione dell'area affetta dell'unghia fino a $\leq 10\%$ del totale, come valutato dall'Esaminatore centrale in cieco.

Polinail smalto per unghie ha mostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo e al ciclopirox di riferimento. Un effetto migliore si è registrato nella percentuale di “guarigione” dell'endpoint primario e nella percentuale di pazienti “responsivi” dell'endpoint secondario, più elevate rispettivamente del 119% (differenza statisticamente significativa, $p < 0,05$) e del 66% (differenza statisticamente significativa, $p < 0,05$) rispetto al prodotto di riferimento.

Nello studio clinico, non è stato registrato nessun evento avverso sistemico correlato al farmaco.

Durante il periodo di trattamento è stata continuamente monitorata la tollerabilità al sito di applicazione. Nel gruppo Polinail segni e sintomi si verificavano rispettivamente nel 2,8% e 7,8% dei pazienti. Nel gruppo di riferimento sono stati registrati i segni nell'8,6% e i sintomi nel 16% dei pazienti. Nel gruppo placebo segni e sintomi si verificavano nel 7,2% e nel 12,4% dei pazienti. Il segno più frequentemente registrato è stato l'eritema (2,8% con Polinail e 8,6% nel gruppo di riferimento). Il sintomo più frequente era bruciore (2,8% con Polinail e 10,7% nel gruppo di riferimento).

È stato condotto un secondo studio clinico randomizzato a lungo termine su 137 pazienti affetti da onicomicosi. Lo studio, randomizzato, a due bracci di trattamento, della durata di 48

settimane, metteva a confronto Polinail, applicato quotidianamente, con una formulazione commerciale di amorolfina 5% lacca per unghie, applicata due volte a settimana.

Tutte le variabili di efficacia (endpoints di studio) sono state valutate sull'alluce identificato come unghia target.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario dopo 12 settimane di trattamento con Polinail, che è risultato non inferiore ad amorolfina 5% nella negativizzazione della coltura: la conversione a coltura negativa è risultata pari a 78,3% per Polinail, contro il 64,7% della lacca di amorolfina 5%, corrispondente ad una differenza del 13,6% tra i trattamenti (intervallo di confidenza al 95% [-1,4; 28,5]).

Alla settimana 48 (fine del trattamento) le percentuali di pazienti con tasso di completa guarigione, successo del trattamento (responsivi) e cura micologica, nel gruppo Polinail, erano di gran lunga superiori rispetto al gruppo di riferimento:

Tabella: risultati alla fine del trattamento (settimana 48)

Endpoints	Polinail smalto medicato per unghie	5% amorolfina smalto medicato per unghie	Differenza tra i trattamenti (%)	95 % intervallo di confidenza sulla differenza osservata
Tasso di completa guarigione*	35,0%	11,7%	23,3**	8,8; 37,9
Successo del trattamento#	58,3%	26,7%	31,7**	14,9; 48,4
Cura micologica§	100%	81,7%	18,3**	8,5; 28,1

* Negativizzazione della coltura fungina e della microscopia KOH e il 100% di guarigione dell'unghia target malata (alluce), come giudicato dal valutatore in cieco

Negativizzazione della coltura fungina e della microscopia KOH e diminuzione della superficie dell'unghia target malata (alluce) a $\leq 10\%$ del totale, come giudicato dal valutatore in cieco

§ Negativizzazione della coltura fungina e della microscopia KOH

** $p < 0,001$

Anche in questo secondo studio clinico, non sono stati registrati eventi avversi sistemici farmaco-correlati.

Polinail è stato ben tollerato in termini di reazioni avverse locali e generali. Segni di irritazione nella pelle adiacente le unghie trattate, sono stati registrati solo nel 2,06% del gruppo Polinail.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Polinail smalto per unghie ha dimostrato buone proprietà di penetrazione attraverso la cheratina. Al raggiungimento delle concentrazioni fungicide in corrispondenza della sede di infezione, il principio attivo si lega in modo irreversibile alla parete cellulare del fungo, inibendo in tal modo l'assorbimento dei componenti necessari alla sintesi cellulare e alla catena respiratoria.

Una piccola quantità di ciclopirox viene assorbita per via sistemica (<2% della dose applicata) e, dopo 6 e 12 mesi di trattamento, i livelli ematici in uno studio a lungo termine erano pari a 0,904 ng/ml (n=163) e a 1,144 ng/ml (n=149) rispettivamente. Ciò dimostra che il farmaco esercita la propria azione specialmente a livello locale e che il rischio di possibili interferenze con le normali funzioni dell'organismo è trascurabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici fino a una dose orale di 10 mg di ciclopirox/kg/die, non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli non hanno evidenziato effetti tossici embriofetali o effetti teratogeni. Alla dose orale di 5 mg/kg, è stata osservata una riduzione dell'indice di fertilità nel ratto. Non ci sono evidenze di tossicità peri- o post-natale; tuttavia, non sono stati studiati i possibili effetti a lungo termine sulla progenie. Studi di tollerabilità locale di Polinail smalto per unghie non hanno evidenziato irritazioni nei conigli e nelle cavie.

Il derivato del chitosano contenuto nella formulazione non contiene tropomiosina e non ha mostrato potenziale allergenico in pazienti con allergia ai crostacei.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etilacetato
Etanolo (96%)
Alcol cetostearilico
Idrossipropilchitosano
Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura del flacone: 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Dopo la prima apertura del contenitore: tenere il flacone ben chiuso per evitare che il contenuto evapori. Non refrigerare o congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

Questo prodotto è infiammabile. Tenere lontano da fonti di calore e da fiamme libere.

A temperature inferiori ai 15° C lo smalto medicato per unghie può gelificare. Può anche verificarsi una lieve flocculazione o la formazione di un leggero sedimento, condizioni reversibili se si riporta il prodotto a temperatura ambiente (25° C) sfregando il flacone tra le mani fino a quando la soluzione non torna limpida (circa un minuto). Ciò non influisce sulla qualità o sull'efficacia del prodotto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro trasparente con tappi a vite in polipropilene dotati di pennellino.

Formati delle confezioni: 3,3 ml e 6,6 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Polichem S.r.l.

Via G. Marcora, 11

20121 Milano - Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Polinail 80 mg/g, smalto medicato per unghie – flacone in vetro da 3,3 ml AIC n. 040506014

Polinail 80 mg/g, smalto medicato per unghie – flacone in vetro da 6,6 ml AIC n. 040506026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03.09.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco