

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un gram de lac de unghii medicamentos conține ciclopirox 80 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Un gram de soluție lac de unghii medicamentos conține alcool cetostearilic 10 mg și 730 mg etanol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Lac de unghii medicamentos. Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Infecții micotice ușoare până la moderate localizate la nivelul unghiilor, determinate de dermatofiti și/sau de alți fungi sensibili la ciclopirox, fără afectarea matricei unghiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lacului de unghii medicamentos cu ciclopirox la copii și adolescenți sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu există suficiente date.

Mod de administrare

Administrare cutanată

Pentru administrare topică la nivelul unghiilor de la membrele superioare și inferioare, precum și la nivelul pielii din imediata vecinătate a acestora (perionichie, hipoonichie).

Cu excepția cazurilor în care se recomandă altfel, lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox se aplică o dată pe zi, într-un strat subțire, pe unghiile afectate, după spălare și uscare. Lacul de unghii medicamentos trebuie aplicat pe întreaga suprafață a unghiilor, pe 5 mm de piele înconjurătoare și, dacă este posibil, sub marginea liberă a unghiei. Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox necesită aproximativ 30 de secunde pentru a se usca. Unghiile tratate nu trebuie spălate timp de cel puțin șase ore de la aplicare, prin urmare, se recomandă aplicarea seara înainte de culcare. După această perioadă de timp pot fi urmate practicile normale de igienă.

Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox nu necesită îndepărtarea cu ajutorul unui solvent sau al unui produs abraziv (de exemplu pila de unghii); este suficientă spălarea unghiilor. Uneori după câteva zile de tratament, datorită unei spălări necorespunzătoare a unghiei, poate apărea pe suprafața acesteia o peliculă albă. Pentru îndepărtarea ei este necesară o spălare atentă cu săpun neutru sau cu o periuță de unghii ori burete.

În caz de îndepărtare neintenționată prin spălare, lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox poate fi reaplicat.

Se recomandă îndepărtarea periodică a marginii libere a unghiilor și a oricărui material onicolitic prin tăierea unghiilor.

Tratamentul trebuie continuat până la vindecarea completă din punct de vedere micologic și clinic și până când unghiile sănătoase cresc din nou. În mod normal, vindecarea completă a unghiilor de la mâini se realizează în aproximativ 6 luni, în timp ce pentru unghiile de la picioare este nevoie de 9 până la 12 luni.

Controlul culturii fungice trebuie efectuat la 4 săptămâni după sfârșitul tratamentului pentru a se evita interferența cu rezultatele culturilor de către posibilele reziduuri de substanță activă.

Fiind un tratament topic, nu este necesară individualizarea dozelor pe grupe speciale de pacienți.

În cazul în care afecțiunea este rezistentă la tratamentul cu lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox și/sau una sau mai multe unghii de la mâini și picioare sunt afectate sever, se va lua în considerare administrarea unei terapii orale asociate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită experienței insuficiente la această grupă de vârstă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Durata bolii, gradul de afectare (implicarea plăcii unghiale) și grosimea unghiei pot influența rezultatele terapiei.

Pacienții cu antecedente de diabet zaharat, tulburări imune, boli vasculare periferice, leziuni, unghii dureroase sau grav afectate, afecțiuni ale pielii cum ar fi psoriazis sau orice altă afecțiune cronică a pielii, edem, tulburări ale respirației (sindromul de unghii galbene) trebuie să solicite sfatul medicului înainte de a începe tratamentul).

În caz de sensibilizare, terapia trebuie întreruptă și instituit un tratament adecvat.

Similar tuturor tratamentelor topice ale onicomicozei, trebuie luată în considerare asocierea unui tratament sistemic dacă mai multe unghii (peste 3) sunt afectate sau mai mult de jumătate din suprafața unghiei este modificată sau este implicată matricea unghială, precum și dacă există factori de risc, cum sunt diabetul zaharat și tulburări ale sistemului imunitar.

Riscul de îndepărtare a unghiilor infectate desprinse, de către personalul medical sau de către pacient în timpul procesului de curățare trebuie să fie evaluat cu atenție la pacienții cunoscuți cu diabet zaharat insulino-dependent sau cu neuropatie diabetică.

Contactul cu ochii și mucoasele trebuie evitat.

Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos este un medicament numai pentru utilizare externă.

Nu trebuie utilizate lacuri de unghii cosmetice sau alte produse cosmetice pe unghiile tratate.

Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox conține alcool cetostearilic care poate provoca reacții cutanate locale, de exemplu dermatita de contact iritativă.

Acest medicament conține 730 mg de alcool etilic (etanol) per fiecare gram de soluție. Poate cauza senzație de arsură pe pielea cu leziuni.

Acest medicament este inflamabil. Țineți-l departe de surse de căldură și de flacără deschisă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost raportate interacțiuni între ciclopirox și alte medicamente.

Nu au fost raportate alte tipuri de interacțiuni.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii de fertilitate la om. După administrarea orală la șobolani s-a observat un indice de fertilitate redus. Aceste date la animale au o relevanță clinică neglijabilă datorită expunerii sistemice scăzute la ciclopirox după tratamentul terapeutic cu Kitonail.

Sarcina

Pentru ciclopirox nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare, dezvoltării fetoșilor și/sau nașterii. Cu toate acestea, nu există date adecvate privind efectele posibile pe termen lung asupra dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Tratamentul cu lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox poate fi instituit numai când este absolut necesar, după ce medicul responsabil a evaluat cu atenție raportul beneficiu terapeutic/risc potențial.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ciclopirox trece în laptele matern la om. Tratamentul cu Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos poate fi instituit numai când este absolut necesar, după ce medicul responsabil a evaluat cu atenție raportul beneficiu terapeutic/risc potențial.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pentru a descrie frecvența de apariție a reacțiilor adverse, se utilizează următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Nu sunt așteptate reacții adverse sistemice. Semnele și simptomele raportate apărute la nivelul locului de aplicare au fost ușoare și tranzitorii.

Tulburările generale și la nivelul locului de administrare

Foarte rare:

- La locul de aplicare: eritem, descuamări, senzație de arsură, prurit.

Cu frecvență necunoscută:

- Prurit, eczemă, dermatită alergică chiar și dincolo de locul de aplicare.

Decolorarea (tranzitorie) a unghiei (această reacție poate fi atribuită onicomicozei).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj la utilizarea acestui medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antifungice de uz topic, codul ATC: D01AE14

Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox este o formulare bazată pe o tehnologie brevetată (ONY-TEC) de eliberare a substanțelor active la nivelul unghiilor. Acesta reprezintă o soluție hidro-alcoolică de hidroxipropil chitosan, care prezintă următoarele proprietăți: solubilitate bună în apă, plasticitate mare, afinitate pentru cheratină, proprietăți cicatrizante și compatibilitate mare cu țesuturile umane. Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox prezintă acțiune antimicotică locală. Substanța activă este ciclopiroxul (derivat de piridonă). S-a demonstrat că ciclopiroxul prezintă *in vitro* atât acțiune fungicidă și fungistatică, cât și acțiune sporicidă. Ciclopiroxul este activ împotriva unui spectru larg de dermatofiți, levuri, mucegaiuri și alte specii de fungi. Pentru cei mai mulți dintre dermatofiți (*Trichophyton* spp., *Microsporium* spp., *Epidermophyton* spp.) și levuri (*Candida albicans*, alte specii de *Candida*) concentrația minimă inhibitorie (CMI) este cuprinsă între 0,9 și 3,9 μg/ml.

În mai mult de 2 decenii de utilizare nu s-a raportat niciun caz de rezistență la ciclopirox.

Tabel privind sensibilitatea (tulpini relevante pentru boală)

Dermatofiți	<i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton</i> spp. <i>Microsporium canis</i> <i>Epidermophyton floccosum</i>
Levuri	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i>
Mucegaiuri	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Aspergillus</i> spp. <i>Fusarium solani</i>

După aplicarea pe suprafața unghiilor, lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox formează un film invizibil, permeabil la umiditate și la aer, care aderă de structura cheratinică a unghiilor permițând o eliberare ușoară și rapidă a substanței active.

Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox a fost investigat într-un studiu clinic de lungă durată la 467 pacienți cu onicomicoză. Studiul clinic a inclus trei brațe de tratament, medicamentul comparându-se cu placebo (reprezentat de vehiculul medicamentului Kitonail) și cu un medicament disponibil pe piață - lacul de unghii cu ciclopirox 8%. Toate tratamentele au fost aplicate pe unghiile infectate în fiecare zi, timp de 48 de săptămâni. Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă suplimentară de 12 săptămâni. În

conformitate cu caracteristicile diferite ale formulărilor, lacul de unghii cu ciclopirox utilizat ca referință a fost îndepărtat o dată pe săptămână cu ajutorul solvenților și pilirii unghiilor, în timp ce Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox și placebo (ambele solubile în apă) prin simpla spălare.

Au fost disponibile date privind eficacitatea de la 454 pacienți (în intenție de tratament-ITT) și au fost confirmate la 433 pacienți (per protocol-PP). Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox a demonstrat o eficacitate mai mare comparativ cu placebo și cu medicamentul de referință cu ciclopirox. Efectul superior a fost evidențiat prin criteriul final principal de evaluare, procentul de "vindecare" (adică numărul de pacienți cu răspuns micologic negativ și unghii transparente 100%), precum și prin criteriul final secundar de evaluare, procentul de "respondenți" (numărul de pacienți cu răspuns micologic negativ și unghii transparente $\geq 90\%$).

La săptămâna 48 și 52, s-a constatat că procentele de pacienți cu vindecare completă și procentele de respondenți din grupul tratat cu lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox erau semnificativ mai mari față de cele din grupul de referință cu ciclopirox.

La săptămâna 60, adică 12 săptămâni după terminarea tratamentului, procentele de pacienți cu vindecarea completă și procentele de respondenți din grupul tratat cu lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox au crescut și mai mult față de cele din grupul de referință cu ciclopirox, rata de vindecare fiind cu 119% mai mare (semnificativ statistic $p < 0,05$) și procentul de respondenți fiind cu 66% mai mare (semnificativ statistic $p < 0,05$).

Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox a demonstrat o continuă creștere în ceea ce privește ambele criterii finale de evaluare privind eficacitatea în săptămânile 48, 52 și 60 față de medicamentul de referință.

Tolerabilitatea la nivelul locului de aplicare a fost monitorizată continuu pe tot parcursul tratamentului. Semnele/simptomele determinate de aplicare au fost înregistrate la un număr mic de pacienți din toate grupurile de tratament. În general, semnele sau simptomele au fost mai frecvente la grupul tratat cu medicamentul de referință cu ciclopirox (semne 8,6% și simptome 16%), față de grupul tratat cu Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos (semne 2,8% și simptome 7,8%). În grupul placebo, au fost înregistrate semne 7,2% și simptome 12,4%. Cel mai frecvent semn care a fost înregistrat a fost eritemul. Această reacție adversă a fost observată de către investigatori la 2,8% dintre pacienții din grupul cu lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox și la 8,6% dintre pacienții din grupul de referință. Eritemul a fost raportat în plus de încă 2,1% dintre pacienții din grupul de referință. Cel mai frecvent simptom a fost senzația de arsură. Această reacție adversă a fost raportată la 2,8% dintre pacienții din grupul cu lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox și la 10,7% dintre pacienții din grupul de referință.

Până în prezent, nu s-au raportat cazuri de rezistență fungică la ciclopirox.

Un al doilea studiu clinic randomizat de lungă durată a fost efectuat pe 137 pacienți cu onicomicoză. Studiul clinic randomizat a inclus două brațe de tratament, a durat 48 de săptămâni și a comparat medicamentul Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos aplicat zilnic cu o formă farmaceutică disponibilă pe piață de lac de unghii cu amorolfîn 5%, pe bază de acrilat, administrat de două ori pe săptămână.

Toate variabilele de eficacitate (criterii finale de evaluare ale studiului) au fost evaluate având ca obiectiv principal vindecarea unghiilor de la picioare.

Studiul a atins obiectivul său principal după 12 săptămâni de tratament, adică Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos nu a fost inferior lacului de unghii cu 5% amorolfîn în conversia negativă a culturii: pentru Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos conversia negativă a culturii a fost de 78,3% față de 64,7% pentru lacul de unghii conținând amorolfîn 5%, ceea ce înseamnă o diferență de 13,6% între tratamente (un interval de încredere de 95% [-1,4; 28,5]).

La săptămâna 48 procentele de pacienți cu rata de vindecare completă, raportul succesul tratamentului/procentul de respondenți și vindecarea din punct de vedere micologic în grupul tratat cu Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos, au fost în mod constant mai mari decât cele din grupul de referință.

Tabel: rezultate la sfârșitul tratamentului (săptămâna 48)

Criteria finale de evaluare ale studiului	Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos	Lac de unghii cu 5% amorolfin	Diferența (%)	Intervalul de încredere 95% corespunzător diferenței
Rata de vindecare completă*	35,0%	11,7%	23,3**	8,8; 37,9
Succesul tratamentului#	58,3%	26,7%	31,7**	14,9; 48,4
Vindecare din punct de vedere micologic ^s	100%	81,7%	18,3**	8,5; 28,1

* conversia negativă în cazul microscopiei atât cu KOH cât și pe culturi fungice și obiectivul principal 100% unghii sănătoase la picioare, așa cum a fost evaluat de către evaluator orb

conversia negativă în cazul microscopiei atât cu KOH cât și pe culturi fungice și scăderea suprafeței unghiilor bolnave la $\leq 10\%$ din totalul celor evaluate de către evaluator orb

^s conversia negativă în cazul microscopiei atât cu KOH cât și pe culturi fungice

** $p < 0.001$

De asemenea, în acest studiu clinic, nu s-a înregistrat niciun eveniment advers sistemic legat de consumul de medicamente.

Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos a fost bine tolerat în ceea ce privește reacțiile adverse locale și generale.

Semne de iritație ale pielii din jurul unghiilor tratate au fost găsite numai la 2,06% din grupul tratat cu Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Având la bază tehnologia ONY-TEC, lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox a demonstrat proprietăți bune de penetrare a cheratinei. După aplicarea lacului de unghii medicamentos pe țesuturile cornuase, substanța activă este eliberată imediat, penetrând unghiile. Pentru realizarea concentrațiilor fungicide la locul de infecție, substanța activă se leagă ireversibil de peretele celular al fungilor, determinând prin aceasta inhibarea captării de compuși necesari sintezei celulare și procesului respirator.

O cantitate foarte mică de ciclopirox este absorbită sistemic ($<2\%$ din doza aplicată, concentrațiile sanguine determinate printr-un studiu de lungă durată au fost de 0,904 ng/ml ($n = 163$) și de 1,144 ng/ml ($n = 149$), după 6, respectiv 12 luni de tratament). Aceasta înseamnă că medicamentul își exercită activitatea, în special la nivel local și riscul posibilelor interferențe cu funcțiile normale ale organismului este neglijabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice corespunzătoare unei doze zilnice de până la 10 mg ciclopirox/kg nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de toxicitate după doze repetate, genotoxicitate și carcinogenitate. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri nu au fost evidențiate embrio-/fetotoxicitate sau teratogenitate. La administrarea orală a unei doze de 5 mg/kg, s-a observat o reducere a indicelui de fertilitate la șobolan. Nu există nicio dovadă pentru apariția toxicității peri- sau post-natale, cu toate acestea nu au fost investigate posibilele efecte pe termen lung asupra puilor. Lacul de unghii medicamentos cu ciclopirox nu a determinat apariția iritației în studiile de toleranță locală la iepuri și cobai.

Derivatul de chitosan conținut de această formulare nu prezintă tropomiozină și nu prezintă potențial alergen la pacienții cu alergii la crustacee.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de etil
Alcool etilic (96%)
Alcool cetostearilic
Hidroxiopropil chitosan
Apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
După prima deschidere a flaconului: 6 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină. A se ține flaconul bine închis, pentru a se evita evaporarea conținutului.

A nu se păstra la frigider.

La temperaturi sub 15°C lacul de unghii medicamentos se poate gelifica. De asemenea, poate apărea flocularea ușoară sau formarea unui sediment ușor, care poate fi însă dispersat prin încălzirea până la temperatura camerei (25°C) prin frecarea flaconului între palme până când soluția redevine limpede (aproximativ un minut). Aceasta nu are niciun impact asupra calității medicamentului sau eficacității.

Flaconul trebuie ținut acoperit când nu este utilizat. Acest medicament este inflamabil. Trebuie păstrat departe de căldură și de flacără deschisă.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă transparentă cu capace cu filet din polipropilenă prevăzute cu pensulă pentru aplicare.

Mărimea ambalajelor: 3,3 ml; 6,6 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Polichem SA
50, Val Fleuri, 1526 Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7476/2015/01
7476/2015/02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Iulie 2009
Reînnoirea autorizației – Martie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023