

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polinail, 80 mg/g, lakier do paznokci, leczniczy.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram lakieru do paznokci, leczniczego zawiera 80 mg cyklopiroksu (*Ciclopiroxum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: alkohol cetostearylowy 10 mg/g roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Lakier do paznokci, leczniczy.

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego, roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łagodne do umiarkowanych zakażenia grzybicze paznokci wywołane przez dermatofity i (lub) inne grzyby wrażliwe na cyklopiroks, w przypadku, gdy zakażenie nie zajęło macierzy paznokcia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Polinail u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie na skórę

Do stosowania miejscowego na paznokcie rąk, nóg oraz bezpośrednio sąsiadujące obszary skóry (obrąbek naskórkowy paznokcia, łożysko paznokcia).

Jeżeli nie zalecono inaczej, cienką warstwę produktu leczniczego Polinail nakłada się raz na dobę na umyty i osuszony paznokieć/paznokcie. Leczniczy lakier do paznokci należy nakładać na całą płytkę paznokciową i do 5 mm wokół skóry otaczającej paznokieć oraz, jeśli jest to możliwe, poniżej wolnej krawędzi paznokcia. Produkt leczniczy Polinail wysycha po upływie około 30 sekund.

Leczonych paznokci nie należy myć przez co najmniej sześć godzin, dlatego zaleca się stosowanie produktu leczniczego wieczorem przed snem. Po tym czasie można wykonywać zwykłe zabiegi higieniczne.

Do usuwania produktu leczniczego Polinail nie należy stosować żadnych rozpuszczalników lub środków ściernych (np. pilniki do paznokci), wystarczające jest dokładne umycie paznokci wodą. Czasami po kilku dniach leczenia, z powodu niewłaściwego mycia paznokci, na ich powierzchni może pojawić się biała warstwa. Można ją usunąć przemywając neutralnym mydłem i, w razie potrzeby, za pomocą szczotki do paznokci lub gąbki.

W przypadku nieumyślnego zmycia lakieru, produkt leczniczy Polinail można nałożyć ponownie. Zaleca się regularne usuwanie wolnej krawędzi paznokcia oraz całego oddzielonego fragmentu paznokcia poprzez obcinanie.

Leczenie należy kontynuować do czasu uzyskania całkowitego wyleczenia mikologicznego i klinicznego oraz ponownego odrostu zdrowego paznokcia. Zazwyczaj, całkowite wyleczenie paznokci rąk występuje po około 6 miesiącach, podczas gdy wyleczenie paznokci nóg trwa od 9 do 12 miesięcy.

W celu uniknięcia interferencji kultury grzybiczej na skutek możliwych pozostałości substancji czynnej, kontrolne badanie kultury należy wykonać po czterech tygodniach od zakończenia leczenia.

Ponieważ leczenie jest miejscowe, nie ma konieczności stosowania odmiennego dawkowania w szczególnych grupach pacjentów.

Jeżeli choroba nie poddaje się leczeniu produktem leczniczym Polinail i (lub) obejmuje znacząco jeden lub kilka paznokci rąk i stóp, należy rozważyć dodatkowe leczenie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak wystarczających doświadczeń w tej grupie wiekowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czas trwania choroby, rozległość zakażenia (objęcie płytki paznokciowej) i grubość paznokcia mogą wpływać na wynik leczenia.

Pacjenci, którzy mają w wywiadzie cukrzycę, zaburzenia immunologiczne, chorobę naczyń obwodowych, zraniony, bolesny lub poważnie zniszczony paznokieć, stany chorobowe skóry takie jak łuszczyca lub inne przewlekłe choroby skóry, obrzęk i zaburzenia oddychania (zespół żółtych paznokci) powinni zasięgnąć porady lekarza przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku uczulenia należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozpocząć właściwą terapię.

Tak jak w przypadku leczenia miejscowego wszystkich grzybic paznokci, należy rozważyć dodatkowe leczenie ogólne, jeżeli proces chorobowy obejmuje kilka paznokci (> niż 3 paznokcie) lub więcej niż połowę płytki paznokciowej lub macierz paznokcia oraz gdy istnieją czynniki predysponujące, takie jak cukrzyca lub choroby immunologiczne.

Należy mieć na uwadze ryzyko usunięcia całego oddzielonego, zakażonego paznokcia przez personel medyczny lub w trakcie mycia u pacjentów z cukrzycą insulinozależną lub neuropatią cukrzycową w wywiadzie.

Należy unikać kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi.

Produkt leczniczy Polinail przeznaczony jest wyłącznie do stosowania miejscowego.

Nie wolno stosować lakieru do paznokci ani innych kosmetyków przeznaczonych do pielęgnacji paznokci na leczone paznokcie.

Produkt leczniczy Polinail zawiera alkohol cetostearylowy, który może powodować miejscowe reakcje skórne, jak np. kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji cyklopiroksu z innymi lekami. Nie zgłoszono innych rodzajów interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność:

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na płodność z udziałem ludzi. W badaniach na szczurach zaobserwowano obniżenie wskaźnika płodności po podaniu doustnym. Wyniki te mają pomijalne znaczenie kliniczne ze względu na małe ogólnoustrojowe narażenie na cyklopiroks po zastosowaniu leku Polinail.

Ciąża:

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji kobiet w ciąży na cyklopiroks. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionu, płodu i (lub) noworodka. Jednak nie ma odpowiednich danych dotyczących możliwego długoterminowego działania na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Leczenie produktem leczniczym Polinail można stosować tylko w przypadku absolutnej konieczności, po dokładnym rozważeniu przez lekarza korzyści w stosunku do możliwego ryzyka.

Karmienie piersią:

Nie wiadomo, czy cyklopiroks przenika do mleka u ludzi. Leczenie produktem leczniczym Polinail można stosować tylko w przypadku absolutnej konieczności, po dokładnym rozważeniu przez lekarza korzyści w stosunku do możliwego ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Polinail nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (> 1/1000, <1/100), rzadko (>1/10 000, <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nie należy spodziewać się układowych działań niepożądanych. Odnotowane objawy przedmiotowe i podmiotowe w miejscu zastosowania produktu leczniczego były łagodne i przemijające.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko

W miejscu podania: rumień, łuszczenie, uczucie pieczenia i świąd.

Częstość nieznana

- Wysypka, wyprysk i alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, również poza miejscem podania;
- (przemijające) odbarwienie paznokci (reakcja ta może być również objawem zakażenia grzybiczego).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano przypadków przedawkowania związanych z zastosowaniem tego produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwgrzybicze do stosowania miejscowego;

Kod ATC: D01 AE14 4

Postać farmaceutyczna produktu leczniczego Polinail oparta jest na opatentowanej technologii (ONY-TEC) dostarczającej substancję czynną do paznokci. Jest to wodno-alkoholowy roztwór hydroksypropylowego chitozanu, mający następujące właściwości: dobrą rozpuszczalność w wodzie, wysoką plastyczność, powinowactwo do keratyny, działanie powodujące gojenie się ran i wysoką zgodność z tkankami ludzkimi.

Produkt leczniczy Polinail działa miejscowo przeciwgrzybiczo. Substancją czynną jest cyklopiroks (pochodna pirydonu). *In vitro* cyklopiroks wykazuje zarówno działanie bakteriobójcze jak i bakteriostatyczne, a także niszczy przetrwalniki grzybów. Cyklopiroks jest lekiem o szerokim spektrum działania na dermatofity drożdżaki, pleśnie oraz inne grzyby. Minimalne stężenie hamujące (MIC) w odniesieniu do większości dermatofitów (*Trichophyton species*, *Microsporum species*, *Epidermophyton species*) i drożdżaków (*Candida albicans*, inne *Candida species*) mieści się w zakresie od 0,9 do 3,9 µg/ml,

Nie odnotowano przypadków oporności na cyklopiroks przez ponad dwa dziesięciolecia.

Tabela wrażliwości ((szczyepy chorobotwórcze)

Dermatofity	<i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton spp</i> <i>Microsporum canis</i> <i>Epidermophyton floccosum</i>
Drożdże	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i>
Pleśnie	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Fusarium solani</i>

Po nałożeniu na powierzchnię paznokcia, produkt leczniczy Polinail tworzy niewidoczną warstwę, przepuszczalną dla wilgoci i powietrza, która przylegając do struktury keratyny paznokcia pozwala na łatwe i szybkie uwalnianie substancji czynnej do podłoża.

Produkt leczniczy Polinail badano w długoterminowym badaniu klinicznym u 467 pacjentów z grzybicą paznokci. Były to trzy badania porównawcze z placebo (podłoże produktu leczniczego Polinail) i dostępnym w sprzedaży 8% cyklopirokssem w postaci lakieru do paznokci, w których nakładano lakier na paznokcie codziennie przez 48 tygodni. Ocena była prowadzona przez 12 tygodni. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce różnych produktów, produkt referencyjny cyklopiroksu w postaci lakieru był usuwany raz w tygodniu za pomocą rozpuszczalnika i pilnika do paznokci, podczas gdy produkt leczniczy Polinail oraz placebo, były usuwane poprzez zwyczajne mycie.

Dane dotyczące skuteczności były dostępne u 454 pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) i potwierdzone u 433 pacjentów (PP). Produkt leczniczy Polinail wykazał większą skuteczność w porównaniu do placebo i produktu referencyjnego zawierającego cyklopiroks. Lepsze działanie obserwowano w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, którym była liczba wyleczeń (liczba pacjentów z ujemnym wynikiem badania mikologicznego i płytką paznokciową w 100% bez zmian) oraz drugorzędowego punktu końcowego, którym była liczba odpowiedzi na leczenie (pacjenci z ujemnym wynikiem badania mikologicznego i płytką paznokciową w $\geq 90\%$ bez zmian).

W tygodniu 48 i 52 odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowite wyleczenie i odpowiedź na leczenie był znacząco większy w grupie produktu leczniczego Polinail niż w grupie produktu referencyjnego zawierającego cyklopiroks.

W 60 tygodniu, tj. po 12 tygodniach od zakończenia leczenia, odsetek pacjentów u których uzyskano całkowite wyleczenie i odpowiedź na leczenie zwiększył się dodatkowo w grupie produktu leczniczego Polinail w porównaniu do grupy produktu referencyjnego zawierającego cyklopiroks i był o 119% większy dla liczby wyleczeń (znamienny statystycznie, $p < 0,05$) oraz o 66% dla odpowiedzi na leczenie (znamienny statystycznie, $p < 0,05$).

Odmienne niż produkt referencyjny, produkt leczniczy Polinail wykazywał stały wzrost skuteczności dla obydwu pierwszorzędných punktów końcowych w 48, 52 i 60 tygodniu leczenia.

W sposób ciągły, przez cały czas leczenia, kontrolowano tolerancję po nałożeniu lakieru. U mniejszości pacjentów we wszystkich grupach terapeutycznych obserwowano występowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych. Ogólnie, objawy przedmiotowe i podmiotowe występowały częściej w przypadku produktu referencyjnego zawierającego cyklopiroks (8,6% objawy przedmiotowe i 16% objawy podmiotowe), niż w grupie stosującej produkt leczniczy Polinail (2,8% objawy przedmiotowe, 7,8% objawy podmiotowe). W grupie placebo zanotowano 7,2 % objawów przedmiotowych i 12,4 % objawów podmiotowych. Najczęściej odnotowanym objawem przedmiotowym był rumień. Objaw ten obserwowany był przez badacza u 2,8% pacjentów z grupy leczniczego Polinail i u 8,6% pacjentów z grupy produktu referencyjnego. Dodatkowo, rumień zgłaszano u kolejnych 2,1% pacjentów stosujących produkt referencyjny. Najczęściej występującym objawem było uczucie pieczenia. Objaw ten obserwowany był u 2,8% pacjentów z grupy produkt leczniczy Polinail i u 10,7% pacjentów z grupy produktu referencyjnego.

Dotychczas nie odnotowano występowania oporności grzybów na cyklopiroks.

Kolejne, drugie randomizowane długotrwałe badanie kliniczne przeprowadzono u 137 pacjentów z grzybicą paznokci. Było to randomizowane badanie w dwóch grupach równoległych, trwające 48 tygodni, przeprowadzone w celu porównania działania nakładanego codziennie lakieru do paznokci Polinail z dostępnym na rynku produktem 5% amorolfiny w postaci lakieru do paznokci na podłożu akrylanowym, stosowanym dwa razy w tygodniu.

Wszystkie zmienne skuteczności (punkty końcowe) badania były analizowane w odniesieniu do paznokcia dużego palucha u nogi, na którym prowadzone było leczenie.

Badanie osiągnęło swoje podstawowe założenia, tj. lakier do paznokci Polinail po 12 tygodniach leczenia nie wykazywał właściwości gorszych niż 5% amorolfina pod względem negatywizacji posiewu 78,3% dla lakieru do paznokci Polinail w porównaniu do 64,7% dla lakieru do paznokci z 5% amorolfiną, co oznacza różnicę 13,6% pomiędzy tymi sposobami leczenia (poziom ufności 95% [-1,4;28,5])

W tygodniu 48 odsetek pacjentów ze współczynnikiem całkowitego wyleczenia, powodzenia leczenia oraz wyleczalności mykologicznej był statystycznie większy w grupie leczonej lakierem do paznokci Polinail niż w grupie referencyjnej.

Tabela: wyniki uzyskane po zakończeniu leczenia (tydzień 48)

Punkty końcowe	Lakier do paznokci Polinail	Lakier do paznokci z 5% amorolfiną	Różnica (%)	95% poziomu ufności la różnicy
Współczynnik całkowitego wyleczenia*	35.0%	11.7%	23.3**	8,8;37,9
Powodzenie leczenia#	58.3%	26.7%	31.7**	14.9;48.4
Wyleczalność mykologiczna\$	100%	81.7%	18.3**	8.5;28.1

* negatywizacja posiewu zarówno w mikroskopowym badaniu z wykorzystaniem KOH, jak i w hodowli grzybów, oraz uzyskania w 100% zdrowego badanego paznokcia dużego palucha u nogi, według oceny dokonanej przez oceniającego w ślepej próbie

ujemny wynik posiewu zarówno w mikroskopowym badaniu z wykorzystaniem KOH, jak i w hodowli grzybów, oraz zmniejszenie powierzchni paznokcia zajętego grzybicą do $\leq 10\%$ jego powierzchni, według oceny dokonanej przez oceniającego w ślepej próbie

\$ negatywizacja posiewu zarówno w mikroskopowym badaniu z wykorzystaniem KOH, jak i w hodowli grzybów

** $p < 0,001$

W tym badaniu klinicznym również nie stwierdzono wystąpienia działań niepożądanych o charakterze ogólnoustrojowym, związanych ze stosowaniem leku.

Lakier do paznokci Polinail był dobrze tolerowany, pod względem występowania miejscowych i ogólnoustrojowych reakcji niepożądanych. Objawy podrażnienia na skórze okalającej leczone paznokcie stwierdzono jedynie u 2,06% pacjentów z grupy stosującej lakier do paznokci Polinail.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W oparciu o technologię ONY-TEC produkt leczniczy Polinail dobrze przenika do keratyny. Po zastosowaniu lakieru leczniczego na zrogowaciałe tkanki, substancja czynna jest natychmiast uwalniana i penetruje do paznokcia. Po uzyskaniu stężenia grzybobójczego w miejscu zakażenia, substancja czynna wiąże się nieodwracalnie ze ścianą komórkową grzyba, co powoduje zahamowanie wychwytu składników niezbędnych do syntezy komórkowej i do łańcucha oddechowego. Bardzo mała część cyklopiroksu ulega wchłanianiu ogólnoustrojowemu [$<2\%$ podanej dawki; w długoterminowych badaniach stężenia w osoczu po 6. i 12. miesiącach leczenia wynosiły odpowiednio

0,904 ng/ml {n=163} i 1,444 ng/ml (n=149)]. Oznacza to, że produkt wywiera przede wszystkim działanie miejscowe i ryzyko możliwego wpływu na prawidłowo działające funkcje organizmu jest mało istotne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie.

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka po zastosowaniu doustnych dawek dobowych cyklopiroksu do 10 mg/kg mc. Nie udowodniono występowania toksycznego wpływu na zarodek/płód lub działanie rakotwórcze u szczurów i królików. Po podaniu dawek 5 mg/ml obserwowano zmniejszenie wskaźnika płodności u królików. Brak dowodów wskazujących na występowanie jakiegokolwiek toksyczności przed - i pourodzeniowej, jednakże nie badano możliwego długotrwałego wpływu na potomstwo. W badaniach dotyczących tolerancji miejscowej u królików i świnek morskich produkt leczniczy Polinail nie wykazywał działania drażniącego.

Pochodna chitozanu zawarta w postaci farmaceutycznej nie zawiera tropomiozyny i nie wykazuje potencjalnego działania alergizującego u pacjentów uczulonych na skorupiaki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etylu octan
Etanol 96%
Alkohol cetostearylowy
Hydroksypropylochitozan
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożność podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą. Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce.

W temperaturze poniżej 15°C lakier leczniczy może przyjąć postać żelu. Może także wystąpić lekkie kłaczkowanie oraz tworzyć się niewielki osad, które można usunąć, ogrzewając produkt w temperaturze pokojowej (25°C) poprzez pocieranie butelki pomiędzy dłońmi do momentu, gdy roztwór jest znowu przejrzysty (mniej więcej przez 1 minutę). Nie ma to wpływu na jakość i działanie produktu.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu butelki, patrz punkt 6.3.

Nie używana butelka powinna być zamknięta. Produkt jest łatwopalny. Należy unikać kontaktu produktu z ciepłem i otwartym źródłem ognia.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania.

Butelka szklana zawierająca 3,3 ml lub 6,6 ml lakieru do paznokci leczniczego, z zakrętką z PP i pędzelkiem, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polichem S.A., 50, Val Fleuri, 1526 Luxembourg, Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 16259

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.12.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.06.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07 Czerwca 2019