

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

NIOGERMOX 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 effetti noti: 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 trasparente, incolore tendente al giallo chiaro.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Onicomicosi lievi e moderate causate da funghi dermatofiti e/o da funghi sensibili al ciclopirox, senza coinvolgimento della matrice ungueale.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Niogermox nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

*Uso cutaneo*

Per uso topico sulle unghie delle mani, dei piedi e nelle zone cutanee immediatamente adiacenti (perionichio, iponichio).

Salvo diversa prescrizione medica, applicare uno strato sottile di NIOGERMOX una volta al giorno su tutta la superficie, pulita e asciutta, della/e unghia/e malata/e. Applicare lo smalto medicato su tutta la lamina dell'unghia, sui 5 mm circa della cute adiacente e, se possibile, sotto il margine libero dell'unghia. NIOGERMOX asciuga in 30 secondi circa. Non lavare le unghie trattate per almeno sei ore. Si consiglia, pertanto, l'applicazione serale del prodotto, prima di coricarsi. Al termine di questo lasso di tempo, potranno riprendere le normali pratiche igieniche.

Per rimuovere NIOGERMOX non necessitano solventi o abrasivi (ad esempio lime per unghie), è sufficiente lavare accuratamente le unghie con acqua. A volte, a causa di un risciacquo incompleto delle unghie, è possibile che dopo alcuni giorni di trattamento, si formi una patina bianca sulla superficie dell'unghia. Per rimuoverlo sarà sufficiente un lavaggio accurato con sapone neutro e, se necessario, con una spugna o uno spazzolino. In caso il prodotto venga inavvertitamente eliminato con un normale lavaggio, ripetere l'applicazione di NIOGERMOX.

Si raccomanda di tagliare regolarmente il margine libero dell'unghia e di eliminare tutto il materiale onicolitico.

Il trattamento deve essere continuato senza interruzioni fino a quando l'unghia si è rigenerata e la zona colpita è completamente guarita. Normalmente, occorrono 6 mesi di trattamento per le unghie delle mani e da 9 a 12 mesi di trattamento per le unghie dei piedi.

La coltura micotica di controllo deve essere effettuata dopo 4 settimane dal termine del trattamento, onde evitare eventuali interferenze sui risultati a causa di residui del principio attivo.

Poiché è un trattamento topico, non è necessario l'adattamento della posologia a gruppi specifici di popolazione.

In mancanza di risposta alla terapia con NIOGERMOX e/o in presenza di un esteso interessamento di una o diverse unghie delle mani e dei piedi, si deve valutare la possibilità di una terapia supplementare per via orale.

### 4.3 Controindicazioni

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

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni, per insufficienza di dati clinici in questo gruppo di età.

### 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

La durata della malattia, l'estensione dell'infezione (il coinvolgimento del corpo ungueale) e lo spessore dell'unghia possono influenzare i risultati della terapia.

I pazienti con una storia di diabete, disturbi del sistema immunitario, malattie vascolari periferiche, unghie ferite, doloranti o seriamente danneggiate, malattie della pelle quali psoriasi o qualsiasi altra malattia cronica della pelle, edema, problemi respiratori (sindrome delle unghie gialle), devono consultare un medico prima di cominciare il trattamento con Niogermox.

In caso di sensibilizzazione, deve essere sospeso il trattamento e deve essere istituita una terapia adeguata.

Come per tutti i trattamenti topici delle onicomicosi, nel caso di coinvolgimento di più unghie (> 3 unghie), o nel caso in cui più della metà della lamina ungueale sia alterata o sia coinvolta la matrice dell'unghia e nel caso di fattori predisponenti, quali il diabete e i disturbi nel sistema immunitario, deve essere presa in considerazione l'aggiunta di una terapia sistemica.

In pazienti con anamnesi di diabete mellito insulino-dipendente o neuropatia diabetica, valutare attentamente il rischio insito nella procedura di rimozione della parte onicolitica e infetta sia in caso di cure da parte dell'operatore sanitario sia in caso di pulizia da parte del paziente.

Evitare il contatto con gli occhi e con le mucose.

NIOGERMOX è per esclusivo uso esterno.

Non applicare smalti per unghie o altri prodotti cosmetici sulle unghie trattate.

NIOGERMOX contiene alcol cetostearilico, una sostanza che può causare reazioni cutanee locali come, ad esempio, dermatiti allergiche da contatto.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono note interazioni tra ciclopirox ed altri farmaci. Non sono riportate altre forme di interazione.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità:

Non sono stati eseguiti studi di fertilità sull'uomo. Un ridotto indice di fertilità è stato osservato nei ratti in seguito a somministrazione orale. Questi dati sugli animali sono di rilevanza clinica trascurabile a causa della bassa esposizione sistemica al ciclopirox in seguito al trattamento terapeutico con Niogermox.

Gravidanza:

Non vi sono dati clinici su donne in stato di gravidanza esposte al ciclopirox. Studi sull'animale hanno evidenziato l'assenza di effetti nocivi diretti o indiretti in gravidanza, sullo sviluppo dell'embrione o del feto e/o alla nascita. Comunque, poiché non esistono dati adeguati sui possibili effetti a lungo termine sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3), il trattamento

con NIOGERMOX potrà aver luogo, se assolutamente necessario, solo dopo un'attenta valutazione, da parte del medico responsabile, dei possibili rischi rispetto ai benefici.

### Allattamento:

Non è noto se ciclopirox passi nel latte materno. Il trattamento con NIOGERMOX potrà aver luogo, se assolutamente necessario, solo dopo un'attenta valutazione, da parte del medico responsabile, dei possibili rischi rispetto ai benefici.

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

NIOGERMOX non altera la capacità di guidare e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le categorie di frequenza degli effetti indesiderati vengono definite come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non noto (non può essere valutato in base ai dati disponibili).

Non si sono registrate reazioni avverse di tipo sistemico. I sintomi riferiti nella zona di applicazione sono stati transitori e di lieve entità.

Disturbi generali e manifestazioni cliniche nelle zone di applicazione:

Molto rari:

Nelle zone di applicazione: eritema, desquamazione, bruciore e prurito

Non noto:

Rash, eczema e dermatite allergica da contatto, anche al di fuori del sito di applicazione.

Decolorazione (temporanea) dell'unghia (questa reazione può anche essere attribuita alla stessa onicomicosi).

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**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio dovuti a questo medicinale.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Altri antimicotici per uso topico; Codice ATC: D01AE14

NIOGERMOX è una formulazione basata su una tecnologia brevettata (ONY-TEC®), per il rilascio di principi attivi nelle unghie. Si tratta di una soluzione idroalcolica di idrossipropil-chitosano, avente le seguenti proprietà: buona solubilità in acqua, elevata plasticità, affinità alla cheratina, attività cicatrizzante e grande compatibilità con i tessuti umani.

## Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

NIOGERMOX ha un'azione topica antimicotica. Il principio attivo è ciclopirox (derivato piridonico). In vitro, il ciclopirox si è dimostrato efficace sia come fungicida che come fungistatico ed ha mostrato attività sporicida. Il ciclopirox è efficace contro un ampio spettro di dermatofiti, lieviti, muffe ed altri funghi. Per gran parte dei dermatofiti (varie specie di *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*) e lieviti (*Candida albicans*, altre specie di *Candida*) la MIC (Minima Concentrazione Inibente) è compresa fra 0,9 e 3,9 µg/ml.

Nessun caso di resistenza fungina a ciclopirox è stato riferito in oltre vent'anni di pratica clinica.

### Tavola di sensibilità (ceppi legati alla malattia)

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

Dopo l'applicazione sulla superficie dell'unghia NIOGERMOX forma una pellicola invisibile, permeabile all'umidità e all'aria, che aderisce alla struttura cheratinica dell'unghia consentendo un semplice e rapido rilascio del principio attivo nel substrato.

NIOGERMOX è stato studiato in uno studio clinico a lungo termine in 467 pazienti affetti da onicomicosi. Lo studio era a tre gruppi, in confronto con una formulazione del commercio di ciclopirox 8% e con placebo (veicolo del medicinale NIOGERMOX).

Il trattamento delle unghie infette è stato effettuato quotidianamente per un periodo di 48 settimane. Successivamente i pazienti sono stati controllati per un periodo di altre 12 settimane. Come previsto in base alle diverse caratteristiche delle formulazioni, il ciclopirox smalto medicato per unghie di riferimento è stato rimosso una volta alla settimana per mezzo di solventi e di lime per unghie, mentre NIOGERMOX ed il placebo (entrambi idrosolubili) con un semplice lavaggio.

I dati relativi all'efficacia si sono resi disponibili per 454 pazienti (ITT) e sono stati confermati in 433 pazienti (PP). NIOGERMOX ha dimostrato maggior efficacia rispetto al placebo ed al ciclopirox di riferimento. L'effetto più significativo è stato evidenziato nell'endpoint primario: percentuale di "completa guarigione" (pazienti con esame micologico negativo e guarigione dell'unghia al 100%) e nell'endpoint secondario: percentuale di "pazienti responsivi" con esame micologico negativo e guarigione dell'unghia  $\geq 90\%$ .

Nelle settimane 48 e 52, la percentuale di pazienti completamente guariti e di pazienti responsivi nel gruppo trattato con NIOGERMOX, era notevolmente superiore alla percentuale dei pazienti del gruppo trattato con ciclopirox di riferimento.

Alla settimana 60, cioè dopo 12 settimane dal termine del trattamento, la percentuale di pazienti completamente guariti e di responsivi nel gruppo trattato con NIOGERMOX, risultava ulteriormente aumentata: la percentuale di completa guarigione nel gruppo NIOGERMOX era del 119% più elevata rispetto al gruppo che usava ciclopirox di riferimento (differenza statisticamente significativa,  $p < 0,05$ ) e la percentuale di pazienti responsivi del gruppo NIOGERMOX era del 66% più elevata (differenza statisticamente significativa,  $p < 0,05$ ).

## Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

NIOGERMOX ha mostrato un progressivo incremento di entrambi i parametri di efficacia nelle settimane 48, 52 e 60, diversamente dal prodotto di riferimento.

La tollerabilità nella zona di applicazione è stata costantemente monitorata per tutto il periodo di trattamento. Insorgenza di segni/sintomi si è manifestata in pochi pazienti e in tutti i gruppi di trattamento. Complessivamente, i sintomi erano più frequenti con il prodotto di riferimento a base di ciclopirox (8,6% segni e 16% sintomi) rispetto a NIOGERMOX (2,8% segni e 7,8% sintomi). Nel gruppo trattato con placebo la percentuale è stata di 7,2% per i segni e di 12,4% per i sintomi. Il segno più frequentemente riferito è stato l'eritema, osservato dallo Sperimentatore in 2,8% dei pazienti nel gruppo NIOGERMOX, ed in 8,6% nel gruppo di riferimento. Casi di eritema sono stati inoltre riportati da un ulteriore 2,1% di pazienti nel gruppo di riferimento. Il sintomo più frequente è stato il bruciore, riferito dal 2,8% dei pazienti nel gruppo NIOGERMOX e dal 10,7% dei pazienti del gruppo di riferimento.

Non sono noti sino ad oggi casi di resistenza al trattamento antimicotico con ciclopirox.

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 NIOGERMOX, 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 NIOGERMOX, che è risultato non inferiore ad amorolfina 5% nella negativizzazione della coltura: la conversione a coltura negativa è risultata pari a 78,3% per NIOGERMOX 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 NIOGERMOX, erano di gran lunga superiori rispetto al gruppo di riferimento:

Tabella: risultati alla fine del trattamento (settimana 48)

| Endpoints                            | NIOGERMOX<br>smalto medicato<br>per unghie | 5% amorolfina<br>smalto medicato<br>per unghie | Differenza tra i<br>trattamenti (%) | 95 % intervallo di<br>confidenza sulla<br>differenza osservata |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Tasso di<br>completa<br>guarigione * | 35,0%                                      | 11,7%                                          | 23,3**                              | 8,8; 37,9                                                      |
| Successo<br>del<br>trattamento #     | 58,3%                                      | 26,7%                                          | 31,7**                              | 14,9; 48,4                                                     |
| Cura<br>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.

NIOGERMOX 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 NIOGERMOX.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Grazie alla tecnologia ONY-TEC, NIOGERMOX ha dimostrato buona capacità di penetrazione della cheratina. Dopo applicazione dello smalto medicato per unghie sui tessuti cornei, il principio attivo viene immediatamente rilasciato e penetra nell'unghia. Al raggiungimento della concentrazione antimicotica nel punto di infezione, il principio attivo instaura un legame irreversibile con la parete cellulare del fungo inibendo in tal modo l'assorbimento dei componenti necessari alla sintesi cellulare ed alla catena respiratoria.

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici fino ad una dose orale di 10 mg di ciclopirox/kg/die, negli studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità e di potenziale cancerogeno, non hanno evidenziato alcun rischio specifico per l'uomo. Gli studi sulla tossicità riproduttiva effettuati nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato effetti tossici embriofetali o effetti teratogeni. Con la somministrazione per via orale di 5 mg/kg, è stato osservato un ridotto indice di fertilità nel ratto. Non vi è evidenza di tossicità peri- o post-natale, sebbene non siano stati indagati i possibili effetti a lungo termine sulla progenie. Gli studi sulla tollerabilità locale del NIOGERMOX non hanno evidenziato effetti irritativi nel coniglio e nella cavia.

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

Idrossipropil-chitosano

Acqua depurata

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

Dalla prima apertura del flacone: 6 mesi

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per proteggere il prodotto dalla luce, conservare il flacone nella confezione esterna. Conservare il flacone ben chiuso, per evitare che il prodotto evapori.

Non refrigerare.

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 facilmente reversibili se si riporta il prodotto a temperatura ambiente (25°C) sfregando il flacone tra le mani fino a quando la soluzione sarà di nuovo limpida (circa un minuto). Ciò non ha alcuna ripercussione sulla qualità o sull'efficacia del prodotto.

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

Conservare il flacone ben chiuso quando non utilizzato. Il prodotto è infiammabile. Tenere lontano da fonti di calore e da fiamme libere.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro trasparente con tappo a vite in polipropilene corredato di pennellino per l'applicazione.

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Polichem SRL

Via G. Marcora, 11

20121 Milano

Italia

### 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. **039390** 012 Flacone da 3,3 ml

AIC n. **039390** 024 Flacone da 6,6 ml

### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

5 agosto 2010/ 30 maggio 2013

### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO