

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ciclopoli® gegen Nagelpilz

Wirkstoff: 8 % Ciclopirox
 wirkstoffhaltiger Nagellack

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g wirkstoffhaltiger Nagellack enthält:
 80 mg Ciclopirox.

Sonstige Bestandteile: Enthält Cetylstearylalkohol (siehe Abschnitt 4.4.).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Wirkstoffhaltiger Nagellack zur topischen Anwendung auf Fingernägeln, Zehennägeln und direkt angrenzenden Hautpartien (Perionychium, Hyponychium).

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Durch Dermatophyten und/oder andere Ciclopirox-sensitive Pilze hervorgerufene Pilzkrankungen der Nägel.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet wird Ciclopoli gegen Nagelpilz einmal pro Tag in einer dünnen Schicht auf den/die erkrankten Nagel/Nägel aufgetragen. Die Nägel sollten dazu sauber und trocken sein.

Der wirkstoffhaltige Nagellack sollte auf die gesamte Nagelplatte, im Umfang von 5 mm auf die umgebende Haut und, falls möglich, unter dem freien Nagelrand aufgetragen werden.

Ciclopoli gegen Nagelpilz benötigt etwa 30 Sekunden zum Trocknen. Die behandelten Nägel dürfen mindestens 6 Stunden lang nicht gewaschen werden. Daher wird die Anwendung abends vor dem Schlafengehen empfohlen. Nach dieser Zeit können übliche Hygienemaßnahmen wieder aufgenommen werden.

Ciclopoli gegen Nagelpilz muss nicht durch ein Lösungsmittel oder ein Schleifmittel (z. B. durch Feilen der Nägel) entfernt werden, ein Waschen der Nägel mit Wasser ist ausreichend. Im Falle eines unbeabsichtigten Entfernens durch Wasser kann Ciclopoli gegen Nagelpilz erneut aufgetragen werden.

Eine regelmäßige Entfernung des freien Nagelrands sowie des onycholytischen Materials durch Nagelschneiden, wird empfohlen.

Die Behandlung muss bis zur vollständigen mykologischen und klinischen Heilung und bis gesunder Nagel wieder nachgewachsen ist, fortgesetzt werden. In der Regel wird die vollständige Heilung der Fingernägel in etwa 6 Monaten erreicht, während es für Zehennägel 9 bis 12 Monate dauert.

Die Kontrolle durch Anlegen einer Pilzkultur sollte 4 Wochen nach Ende der Behandlung durchgeführt werden, um einen Einfluss auf die Ergebnisse der Kultur durch mögliche Rückstände der Wirksubstanz zu vermeiden.

Da es sich um eine topische Anwendung handelt, ist eine Dosisanpassung für bestimmte Bevölkerungsgruppen nicht erforderlich.

Ciclopoli gegen Nagelpilz ist kontraindiziert bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

Es sollte eine zusätzliche orale Therapie in Betracht gezogen werden, wenn sich der Zustand als resistent gegenüber der Behandlung mit Ciclopoli gegen Nagelpilz erweist und/oder bei ausgedehntem Befall eines oder mehrerer Finger- oder Fußnägel.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ciclopirox oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Kinder unter 18 Jahren, da ausreichende Erfahrungen in dieser Altersgruppe nicht vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion muss das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Therapiemaßnahmen ergriffen werden.

Ciclopoli gegen Nagelpilz enthält Cetylstearylalkohol. Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Berichte von Wechselwirkungen zwischen Ciclopirox und anderen Wirkstoffen. Es gibt keine Berichte von sonstigen Wechselwirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Für Ciclopirox liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keinen direkt oder indirekt schädigenden Einfluss auf die Schwangerschaft, Embryonalentwicklung, Entwicklung des Fötus und/oder die Geburt. Allerdings liegen keine hinreichenden Daten zu möglichen Langzeitwirkungen auf die postnatale Entwicklung vor (siehe unter 5.3). Eine Behandlung mit Ciclopoli gegen Nagelpilz darf nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen, wenn eine Behandlung unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Ciclopirox beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Eine Behandlung mit Ciclopoli gegen Nagelpilz darf nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen, wenn eine Behandlung unbedingt erforderlich ist.

Fertilität:

Humanstudien zur Fertilität liegen nicht vor. Ein verminderter Fertilitätsindex bei Ratten wurde nach oraler Anwendung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Diese am Tier gewonnenen Daten sind aufgrund der sehr geringen

systemischen Wirkung von Ciclopirox nach lokaler Applikation klinisch vernachlässigbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ciclopoli gegen Nagelpilz hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Es sind keine systemischen Nebenwirkungen zu erwarten. Die an den behandelten Stellen aufgetretenen Zeichen und Symptome waren leicht und von kurzer Dauer.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten: Rötung, Schuppung, Brennen und Jucken an den behandelten Stellen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn. Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit diesem Produkt berichtet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antimykotika zur dermatologischen Anwendung;

ATC-Code: D01AE14

Ciclopoli gegen Nagelpilz ist eine auf einer patentierten Technologie (ONY-FLEX®) zur Abgabe von Wirkstoffen in Nägel basierende Formulierung. Es ist eine wässrig-alkoholische Lösung von Hydroxypropylchitosan mit folgenden Eigenschaften: gute Löslichkeit in Wasser, hohe Plastizität, Affinität zu Keratin, wundheilende Wirkung und hohe Kompatibilität mit menschlichem Gewebe.

Ciclopoli gegen Nagelpilz hat eine topische, antimykotische Wirkung. Der Wirkstoff ist Ciclopirox (ein Pyridonderivat). Ciclopirox hat sich in in-vitro Versuchen als fungizid und fungistatisch erwiesen, sowie sporozidale Wirkung gezeigt.

Ciclopirox wirkt gegen ein breites Spektrum von Dermatophyten, Hefen, Schimmel- und anderen Pilzen. Die MIC Werte liegen für die meisten Dermatophyten (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.) und Hefen (*Candida albicans*, andere *Candida* spp.) zwischen 0,9 und 3,9 µg/ml.

Nach Anwendung auf der Nageloberfläche bildet Ciclopoli gegen Nagelpilz einen unsichtbaren, wasser- und luftdurchlässigen Film, welcher an die Keratinstruktur des Nagels bindet und dadurch eine leichte und schnelle Freigabe der Wirksubstanz in das Substrat ermöglicht.

Ciclopoli gegen Nagelpilz wurde in einer klinischen Langzeitstudie an 467 Patienten mit Onychomykose untersucht. Es handelt sich dabei um eine dreiarmlige Studie gegen Placebo (Ciclopoli Trägersubstanz) und eine auf dem Markt erhältliche Ciclopirox 8 % Nagellack-Formulierung. Alle Behandlungen wurden 48 Wochen lang jeden Tag an den infizierten Nägeln durchgeführt. Die Patienten wurden für weitere 12 Wochen beobachtet. Bedingt durch die unterschiedlichen Eigenschaften der Formulierungen wurde der Ciclopirox Referenznagellack einmal wöchentlich durch ein Lösungsmittel und durch Feilen der Nägel entfernt, wohingegen Ciclopoli und das Placebo (beide wasserlöslich) einfach durch Waschen entfernt wurden.

Daten zur Wirksamkeit waren für 454 Patienten (ITT) verfügbar und wurden für 433 Patienten (PP) bestätigt. Ciclopoli gegen Nagelpilz zeigte im Vergleich mit Placebo und zur Ciclopirox-Referenz eine bessere Wirksamkeit. Die bessere Wirksamkeit wurde durch den primären Endpunkt „Heilungsrate“ (Patienten mit negativem mykologischen Befund und 100 % vollständig klaren Nägeln) und durch den zweiten Endpunkt „Ansprechrate“ (Patienten mit negativem mykologischen Befund und ≥ 90 % vollständig klaren Nägeln) nachgewiesen.

In den Wochen 48 und 52 waren die prozentualen Anteile an Patienten mit vollständiger Heilung und an Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben in der Ciclopoli-Gruppe durchweg höher als in der Ciclopirox-Referenzgruppe.

In der 60. Woche, d.h. 12 Wochen nach Ende der Behandlung erhöhten sich die prozentualen Anteile an Patienten mit vollständiger Heilung und an Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben in der Ciclopoli-Gruppe weiter im Vergleich zur Referenzgruppe. Die Anteile waren bei der Heilungsrate um 119 % höher (statistisch signifikant, $p < 0,05$) und bei der Ansprechrate um 66 % höher (statistisch signifikant, $p < 0,05$).

Ciclopoli gegen Nagelpilz zeigte bei beiden Wirksamkeitsendpunkten in den Wochen 48, 52 und 60, im Gegensatz zum Referenzprodukt, einen fortlaufenden Anstieg.

Die Verträglichkeit am Verabreichungsort wurde fortlaufend während der gesamten Studienzeit überwacht. Bei einer Minderheit der Patienten aller Behandlungsgruppen wurde über hervorgerufene Anzeichen/Symptome berichtet. Im Allgemeinen traten Anzeichen oder Symptome beim Ciclopirox-

Referenzprodukt häufiger auf (8,6 % Zeichen und 16 % Symptome) als bei Ciclopoli (2,8 % Zeichen und 7,8 % Symptome). In der Placebogruppe wurden 7,2 % Zeichen und 12,4 % Symptome berichtet. Hautrötung war das am häufigsten berichtete Zeichen. Dieses wurde vom Prüfer in 2,8 % der Patienten in der Ciclopoli-Gruppe und in 8,6 % in der Referenzgruppe beobachtet. Durch weitere 2,1 % der Patienten aus der Referenzgruppe wurde ebenfalls von Hautrötung berichtet. Das häufigste Symptom war Brennen. Dieses wurde bei 2,8 % der Patienten aus der Ciclopoli-Gruppe und in 10,7 % der Referenzgruppe berichtet.

Bislang wurde über keine Ciclopirox-resistente Mykose berichtet.

Eine weitere zweite randomisierten klinische Langzeit-Studie wurde an 137 Patienten mit Onychomykose durchgeführt. Es war eine randomisierte, zweiarmige Studie über 48 Wochen, die Ciclopoli Nagellack, täglich angewendet, mit einem handelsüblichen 5 % Amorolfen Nagellack auf Acrylatbasis, zweimal wöchentlich aufgetragen, verglich.

Alle Effektivitätsparameter wurden am Großzehennagel als Zielnagel ausgewertet.

Die Studie erreichte ihr primäres Ziel, nach 12 Wochen Behandlung war Ciclopoli Nagellack hinsichtlich der Umwandlung zu negativer Kultur vs. Amorolfen 5 % Nagellack nicht unterlegen: Konversion zu negativer Kultur 78,3 % für Ciclopoli Nagellack vs. 64,7 % Amorolfen 5 % Nagellack, d. h. die Differenz zwischen den Behandlungen war 13,6 Prozentpunkte (95 % Konfidenzintervall [-1,4; 28,5]).

Nach 48 Wochen waren die Prozentzahlen der Patienten mit Komplett-Heilung, Therapieerfolg und mykologischer Heilung durchgängig höher als in der Referenzgruppe:

Siehe Tabelle unten

In dieser klinischen Studie wurden ebenfalls keine systemischen Nebenwirkungen durch das Arzneimittel dokumentiert.

Ciclopoli Nagellack wurde gut vertragen, sowohl hinsichtlich lokaler wie genereller Nebenwirkungen. Zeichen von Irritation wurden nur in 2,06 % der Ciclopoli-Gruppe an der die behandelten Nägel umgebenden Haut gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Auf Grundlage der ONY-FLEX® Technologie zeigt Ciclopoli gegen Nagelpilz gute Penetrationseigenschaften in Keratin. Nach Auftragen des wirkstoffhaltigen Nagellacks auf verhorntes Gewebe wird der Wirkstoff sofort freigesetzt und dringt in den Nagel ein. Durch das Erreichen fungizider Konzentrationen an der infizierten Stelle führt der Wirkstoff zu einer irreversiblen Bindung an die Zellwand des Pilzes und dadurch zu einer Hemmung der Aufnahme zellulärer Synthesebausteine sowie zu einer Hemmung der Atmungskette.

Da nur eine sehr geringe Menge Ciclopirox systemisch absorbiert wird, entwickelt der Wirkstoff seine Wirkung insbesondere lokal und das Risiko einer Auswirkung auf die normalen Körperfunktionen ist vernachlässigbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten bis zu einer täglichen oralen Dosis von 10 mg/kg aus konventionellen Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung zeigten keinerlei Hinweise auf eine Toxizität sowie keine Hinweise für eine Genotoxizität oder Kanzerogenität. Bei einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht wurde bei der Ratte ein erniedrigter Fertilitätsindex beobachtet. Bei Ratten und Kaninchen wurden keine Anzeichen für eine Embryo-/Fetotoxizität bzw. Teratogenität beobachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine peri-/postnatale Toxizität, jedoch sind mögliche Langzeitfolgen für die Nachkommen nicht untersucht worden. In Studien zur lokalen Verträglichkeit bei Kaninchen und Meerschweinchen zeigte Ciclopoli gegen Nagelpilz keine irritierende Wirkung.

Das in der Formulierung enthaltene Chitosanderivat ist frei von Tropomyosin und zeigte keine allergene Wirkung bei Patienten mit Schalentierallergie.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylacetat, Ethanol 96 %, Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.) [pflanzlich], Hydroxypropylchitosan und gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Endpunkte	Ciclopoli Nagellack	5% Amorolfen Nagellack	Differenz (Prozentpunkte)	95% Konfidenzintervall (für Differenz)
Komplettheilung*	35.0%	11.7%	23.3**	8.8; 37.9
Behandlungserfolg#	58.3%	26.7%	31.7**	14.9; 48.4
Mykologische Heilung\$	100%	81.7%	18.3**	8.5; 28.1

Tabelle: Resultate am Therapieende (Wo 48)

* Konversion zu negativer KOH-Mikroskopie und negativer Pilzkultur und 100 % geheilter Nagel (verblindeter Gutachter)

Konversion zu negativer KOH-Mikroskopie und negativer Pilzkultur und ≤ 10 % Restbefall des Nagels, (verblindeter Gutachter)

\$ Konversion zu negativer KOH-Mikroskopie und negativer Pilzkultur

** $p < 0,001$

Nach Öffnen der Flasche ist Ciclopoli gegen Nagelpilz bei bestimmungsgemäßer Aufbewahrung (s. unten) 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Flasche fest verschlossen halten. Die Flasche muss nach jeder Anwendung fest verschlossen werden um ein Verdunsten des Inhalts zu vermeiden.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht im Kühlschrank aufbewahren.

Bei Temperaturen unter 15° C kann der wirkstoffhaltige Nagellack gelieren. Leichte Ausflockung oder ein leichtes Sediment können sich bilden, welche durch ein Aufwärmen auf Zimmertemperatur (25° C) rückgängig gemacht werden können, indem die Flasche zwischen den Händen gerieben wird bis die Lösung wieder klar ist (etwa eine Minute). Dies hat keinen Einfluss auf die Produktqualität oder -wirkung.

Die Flasche muss verschlossen werden, wenn sie nicht in Gebrauch ist. Das Produkt ist brennbar, daher muss Kontakt mit Hitze oder offener Flamme vermieden werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflaschen mit Schraubverschluss und eingesetztem Pinsel.

Packungsgrößen: 3,3 bzw. 6,6 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Polichem S. A.
 50, Val Fleuri
 LU-1526 Luxembourg

Mitvertrieb:
 Almirall Hermal GmbH
 Scholtzstraße 3
 D-21465 Reinbek
 Telefon: 040/72704-0
 Telefax: 040/72704329
 info@almirall.de

8. Zulassungsnummer

63359.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Zulassung erteilt: 30.05.2008
 Zulassung verlängert: 13.03.2013

10. Stand der Information

Januar 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt