

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALDARA 5% krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda saszetka zawiera 12,5 mg imikwimodu w 250 mg kremu (5%).
100 mg kremu zawiera 5 mg imikwimodu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
metylu hydroksybenzoesan (E 218) 2,0 mg /g kremu
propylu hydroksybenzoesan (E 216) 0,2 mg /g kremu
alkohol cetylowy 22,0 mg /g kremu
alkohol stearylowy 31,0 mg /g kremu
alkohol benzylowy 20,0 mg/g kremu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem, o kolorze białym do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Imikwimod w kremie jest wskazany w miejscowym leczeniu:

- brodawek kończystych (kłykcin kończystych) zewnętrznych narządów płciowych i okolic odbytu u dorosłych,

- powierzchniowych ognisk raka podstawnkomórkowego (ang. *superficial basal cell carcinoma* - sBCC) u dorosłych,

- rogowacenia słonecznego (ang. *actinic keratoses* – AKs) - bez cech przerostu i hiperkeratozy, o typowym przebiegu klinicznym - na twarzy lub owłosionej skórze głowy, u pacjentów z wydolnym układem immunologicznym, w przypadku gdy wielkość lub liczba zmian ograniczają skuteczność i (lub) możliwość zastosowania krioterapii oraz gdy inne metody miejscowego leczenia są przeciwwskazane lub nieodpowiednie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Częstość i czas trwania leczenia imikwimodem w kremie są różne, w zależności od wskazań.

Brodawki zewnętrznych narządów płciowych u dorosłych

Imikwimod w kremie należy nakładać 3 razy w tygodniu (na przykład w poniedziałek, środę i piątek lub we wtorek, czwartek i sobotę) przed snem i pozostawić na skórze przez 6 do 10 godzin. Leczenie imikwimodem w kremie powinno się kontynuować aż do ustąpienia widocznych brodawek płciowych i brodawek okolicy odbytu lub maksymalnie przez 16 tygodni w leczeniu każdego epizodu występowania brodawek.

Nakładane ilości patrz punkt 4.2 Sposób podawania.

Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy u dorosłych

Imikwimod w kremie powinno się nakładać 5 razy w tygodniu przez 6 tygodni (na przykład: od poniedziałku do piątku) wieczorem przed snem i pozostawić na skórze w przybliżeniu przez 8 godzin. Nakładane ilości patrz punkt 4.2 Sposób podawania.

Rogowacenie słoneczne u dorosłych

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza. Imikwimod w kremie należy nakładać 3 razy w tygodniu (np. w poniedziałek, środę oraz piątek) przez cztery tygodnie przed snem i pozostawić na skórze przez ok. 8 godzin. Należy nałożyć krem w ilości wystarczającej do pokrycia leczonego miejsca. Po 4 tygodniach od zakończenia leczenia należy ocenić, czy rogowacenie słoneczne ustąpiło. Jeżeli zmiany utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez dalsze cztery tygodnie.

Maksymalna zalecana dawka to jedna saszetka.

Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia silnych zapalnych reakcji skórnych (patrz punkt 4.4) lub zakażenia w obrębie leczonego miejsca. W przypadku zakażenia należy zastosować odpowiednie metody leczenia. Każdy okres leczenia nie powinien przekraczać 4 tygodni, nawet w przypadku pominięcia dawki leku lub przerwy w leczeniu.

Jeżeli badanie kontrolne przeprowadzone około 8 tygodni po ostatnim, trwającym 4 tygodnie okresie leczenia wykaże, że zmiany w leczonym miejscu nie ustąpiły całkowicie, można rozważyć dodatkowy 4-tygodniowy okres leczenia.

Zalecane jest inne leczenie, jeśli leczone zmiany (leczona zmiana) nie wykażą wystarczającej odpowiedzi na leczenie kremem Aldara.

W przypadku wystąpienia nawrotu zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego, które ustąpiły po jednym lub dwóch okresach leczenia, można ponowić stosowanie jednego lub dwóch dodatkowych okresów leczenia kremem Aldara, z zachowaniem co najmniej 12-tygodniowej przerwy w leczeniu (patrz punkt 5.1).

Informacje dotyczące wszystkich wskazań:

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien nałożyć krem gdy tylko sobie o tym przypomni, a następnie powinien kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami. Jednak nie należy stosować kremu częściej niż raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania imikwimodu u dzieci i młodzieży w zatwierdzonych wskazaniach.

Preparatu Aldara nie należy stosować u dzieci i młodzieży z mięczakiem zakaźnym ze względu na brak skuteczności w tym wskazaniu (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Brodawki zewnętrznych narządów płciowych

Imikwimod w kremie należy nakładać cienką warstwą i wcierać w oczyszczoną powierzchnię brodawek, aż do zniknięcia kremu. Krem należy stosować tylko na miejsca zmienione chorobowo, unikać nakładania go na powierzchnie wewnętrzne. Imikwimod w kremie należy stosować przed snem. Należy unikać prysznica lub kąpieli przez 6 do 10 godzin po zastosowaniu kremu. Po tym czasie imikwimod w kremie koniecznie należy zmyć wodą z łagodnym mydłem. Nałożenie nadmiernej ilości kremu lub długotrwały kontakt leku ze skórą może spowodować silny odczyn

w miejscu nałożenia (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9). Krem z saszetki jednorazowego użytku wystarcza na pokrycie brodawek o powierzchni 20 cm². Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie. Przed i po nałożeniu kremu należy dokładnie umyć ręce. Nieobrzezani mężczyźni leczący brodawki znajdujące się pod napletkiem powinni codziennie odprowadzać napletek i myć całą jego powierzchnię (patrz punkt 4.4).

Powierzchnowy rak podstawnkomórkowy

Przed nałożeniem imikwimodu w kremie pacjenci powinni zmyć leczone miejsca wodą z łagodnym mydłem i starannie wysuszyć. Należy nałożyć ilość kremu wystarczającą do pokrycia leczonego miejsca z jednocentymetrowym marginesem skóry otaczającej tkankę nowotworu. Wcierać krem w leczone miejsce aż do zniknięcia kremu. Krem należy nakładać wieczorem przed snem i pozostawić na skórze w przybliżeniu przez 8 godzin. W tym czasie nie należy korzystać z kąpeli ani prysznica. Po tym czasie imikwimod w kremie koniecznie należy zmyć wodą z łagodnym mydłem. Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie. Przed i po nałożeniu kremu należy dokładnie umyć ręce.

Odpowiedź kliniczną na imikwimod w kremie należy oceniać po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. W razie niezadowolającej odpowiedzi ze strony leczonego guza należy zastosować inną metodę leczenia (patrz punkt 4.4).

Jeżeli w leczonym miejscu wystąpi zakażenie lub reakcja skórna na imikwimod w kremie spowoduje nadmierny dyskomfort, można przerwać leczenie na kilka dni (patrz punkt 4.4). W przypadku zakażenia należy zastosować odpowiednie metody leczenia.

Rogowacenie słoneczne

Przed nałożeniem preparatu imikwimod w kremie pacjenci powinni zmyć leczony obszar wodą z łagodnym mydłem i starannie wysuszyć. Należy nałożyć ilość kremu wystarczającą do pokrycia leczonego miejsca. Krem należy wcierać aż do całkowitego wniknięcia do skóry. Krem należy nakładać wieczorem przed snem i pozostawić na skórze przez ok. 8 godzin. W tym czasie nie należy korzystać z kąpeli ani prysznica. Po tym okresie imikwimod w kremie należy zmyć wodą z łagodnym mydłem. Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie. Przed nałożeniem i po nałożeniu kremu należy dokładnie umyć ręce.

4.3 Przeciwwskazania

Imikwimod w kremie jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Brodawki zewnętrznych narządów płciowych, powierzchnowy rak podstawnkomórkowy oraz rogowacenie słoneczne:

Unikać kontaktu z oczami, wargami i nozdrzami.

Imikwimod może zaostrzać stany zapalne skóry.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania imikwimodu w kremie u pacjentów z chorobami z autoagresji (patrz punkt 4.5). W tej grupie pacjentów zaleca się dokonanie bilansu korzyści z leczenia imikwimodem i zagrożeń wynikających z ryzyka pogorszenia choroby z autoagresji.

Imikwimod w postaci kremu należy stosować ostrożnie u pacjentów po przeszczepieniach narządów (patrz punkt 4.5). W tej grupie pacjentów zaleca się przeprowadzenie bilansu korzyści z leczenia imikwimodem i zagrożeń wynikających z ryzyka odrzucenia przeszczepu lub reakcji przeszczepu przeciwko gospodarzowi.

Nie zaleca się stosowania imikwimodu w kremie dopóty, dopóki skóra nie wygoi się po uprzednio stosowanych lekach lub po zabiegu chirurgicznym. Stosowanie na uszkodzoną skórę może spowodować zwiększone ogólnoustrojowe wchłanianie imikwimodu prowadzące do zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.8 i 4.9)

Podczas leczenia imikwimodem w kremie nie zaleca się stosowania opatrunku okluzyjnego.

Substancje pomocnicze: hydroksybenzoesan metylu (E 218) i hydroksybenzoesan propylu (E 216), mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Alkohol cetylowy i alkohol stearynowy mogą powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry). Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne i łagodne miejscowe podrażnienie.

Rzadko, tylko po kilkakrotnym zastosowaniu imikwimodu w kremie mogą wystąpić stany zapalne skóry o znacznym nasileniu, przebiegające z sączeniem lub powstawaniem nadżerek. Miejscowym reakcjom skórnym mogą towarzyszyć (lub nawet je poprzedzać) ogólne podmiotowe i przedmiotowe objawy grypopodobne, w tym złe samopoczucie, gorączka, nudności, bóle mięśni i dreszcze. W takich przypadkach należy rozważyć przerwanie leczenia.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania imikwimodu w kremie u pacjentów ze zmniejszona rezerwą układu krwiotwórczego (patrz punkt 4.8.d).

Brodawki zewnętrznych narządów płciowych

Doświadczenia w leczeniu imikwimodem w kremie mężczyzn z brodawkami napletka są ograniczone. Baza danych zawierająca informacje o bezpieczeństwie stosowania imikwimodu w kremie trzy razy w tygodniu u nieobrzezanych mężczyzn, przestrzegających codziennej higieny napletka dotyczy mniej niż 100 pacjentów. W innych badaniach, w których nie przestrzegano codziennych zabiegów higienicznych napletka, wystąpiły dwa przypadki zaawansowanej stulejki i jeden przypadek zwężenia, który doprowadził do konieczności obrzezania. Leczenie w tej populacji pacjentów jest zatem zalecane tylko u mężczyzn, którzy są w stanie lub są skłonni przestrzegać codziennych zabiegów higienicznych napletka. Wczesne oznaki zwężenia mogą obejmować miejscowe reakcje skórne (np. nadżerka, owrzodzenie, obrzęk, stwardnienie) lub narastającą trudność odprowadzania napletka. Jeśli wystąpią te objawy, należy natychmiast przerwać leczenie. Na podstawie aktualnego stanu wiedzy, nie zaleca się leczenia brodawek cewki moczowej, wewnątrzpochwowych, szyjki macicy, odbytu lub wewnątrzrodzajniczych. Leczenia imikwimodem w kremie nie należy rozpoczynać na tkankach, na których znajdują się otwarte rany lub obrażenia przed ich wygojeniem.

Często występują miejscowe reakcje skórne, takie jak rumień, nadżerka, otarcie naskórka, łuszczenie się i obrzęk. Odnotowano także inne reakcje miejscowe, takie jak stwardnienie, owrzodzenie, strupy i pęcherze. W razie wystąpienia skórných reakcji nietolerancji, krem należy usunąć poprzez zmycie wodą z łagodnym mydłem. Po złagodzeniu reakcji odczynów skórných leczenie imikwimodem w kremie można wznowić.

Ryzyko wystąpienia silnych, miejscowych reakcji skórných może się zwiększyć podczas stosowania imikwimodu w dawkach wyższych niż zalecane (patrz punkt 4.2). Jednak w rzadkich przypadkach, u pacjentów, którzy stosowali imikwimod zgodnie z zaleceniami, zaobserwowano ciężkie reakcje miejscowe, które wymagały leczenia i(lub) spowodowały czasową niezdolność do zapłodnienia. Gdy takie reakcje wystąpiły w ujściu cewki moczowej, u niektórych kobiet powodowały wystąpienie trudności z oddawaniem moczu, czasem wymagające cewnikowania i leczenia okolicy zmienionej chorobowo.

Nie ma danych doświadczalnych dotyczących stosowania imikwimodu bezpośrednio po leczeniu innymi, stosowanymi na skórę lekami w leczeniu zewnętrznych brodawek narządów płciowych lub okolic odbytu. Imikwimod w kremie należy zmyć ze skóry przed stosunkiem płciowym. Imikwimod w kremie może osłabiać kondomy i krążki maciczne, dlatego nie zaleca się równoczesnego stosowania ich z imikwimodem w kremie. Należy rozważyć inne metody antykoncepcji.

Nie zaleca się powtórnego leczenia imikwimodem w kremie pacjentów z upośledzoną odpornością.

Chociaż ograniczone dane wykazały zwiększenie stopnia redukcji brodawek u pacjentów zakażonych HIV, imikwimod w kremie nie okazał się tak skuteczny w usuwaniu brodawek w tej grupie pacjentów.

Powierzchnowy rak podstawnocomórkowy

Nie oceniano imikwimodu w kremie w leczeniu raka podstawnocomórkowego zlokalizowanego bliżej niż 1 cm od powiek, nosa, warg lub linii owłosienia.

Podczas leczenia, do czasu zagojenia zmian chorobowych, leczona skóra będzie się prawdopodobnie znacząco różniła od prawidłowej skóry. Miejscowe reakcje skórne są częste, jednak ich nasilenie zwykle zmniejsza się w trakcie leczenia lub zanikają po zaprzestaniu stosowania kremu imikwimod. Występuje związek pomiędzy całkowitym ustępowaniem brodawek a nasileniem miejscowych reakcji skórnych (np. rumienia). Wspomniane miejscowe reakcje skórne mogą być związane ze stymulacją miejscowej odpowiedzi immunologicznej. Jeżeli jest to konieczne ze względu na dyskomfort lub nasilenie miejscowej reakcji skórnej można zastosować kilkudniową przerwę w leczeniu. Po złagodzeniu reakcji skórnych leczenie imikwimodem w kremie można wznowić.

Wyniki kliniczne leczenia można określić po zakończeniu procesu regeneracji skóry – po około 12 tygodniach po zakończeniu leczenia.

Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w kremie u pacjentów z upośledzoną odpornością.

Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania u pacjentów z nawracającą postacią BCCs ani pacjentów leczonych uprzednio z powodu BCCs. Dlatego nie zaleca się leczenia pacjentów, u których uprzednio stosowano leczenie przeciwnowotworowe.

Dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby sugerują, że w przypadku nowotworów znaczących rozmiarów (>7,25 cm²) prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie imikwimodem jest mniejsze.

Skórę, na którą nałożono krem, należy chronić przed ekspozycją na światło słoneczne.

Rogowacenie słoneczne

W przypadku leczenia zmian chorobowych o objawach klinicznych nietypowych dla rogowacenia słonecznego lub zmian budzących podejrzenie nowotworu należy pobrać wycinek, aby ustalić odpowiednią metodę leczenia.

Nie oceniono skuteczności leczenia imikwimodem rogowacenia słonecznego powiek, wewnętrznych powierzchni nozdrzy lub uszu ani warg (czerwieni wargowej).

Istnieją bardzo ograniczone dane na temat leczenia imikwimodem zmian o typie rogowacenia słonecznego umiejscowionych poza twarzą i owłosioną skórą głowy. Ponieważ dostępne dane na temat leczenia rogowacenia słonecznego na skórze przedramion i rąk nie potwierdzają jego skuteczności, leczenie takich przypadków nie jest zalecane.

Nie zaleca się stosowania imikwimodu w leczeniu rogowacenia słonecznego z cechami znacznej hiperkeratozy lub przerostu, (np. w przypadku rogów skórnych).

Podczas leczenia, do czasu zagojenia zmian chorobowych, wygląd zmienionego chorobowo miejsca na skórze może być znacząco inny niż wygląd normalnej skóry. Miejscowe reakcje skórne występują często, jednak zwykle zmniejszają się stopniowo podczas leczenia lub ustępują po zaprzestaniu stosowania imikwimodu w kremie. Istnieje związek pomiędzy całkowitym ustępowaniem zmian a nasileniem miejscowych reakcji skórnych (np. rumienia). Wspomniane miejscowe reakcje skórne mogą być związane z pobudzeniem miejscowej odpowiedzi immunologicznej. Jeżeli jest to konieczne,

ze względu na dyskomfort lub nasilenie miejscowej reakcji skórnej, można zastosować kilkudniową przerwę w leczeniu. Leczenie preparatem imikwimod w kremie można wznowić, gdy odczyn skórny ulegnie zmniejszeniu.

Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 tygodnie, również w przypadku pominięcia dawki lub przerwy w leczeniu.

Skuteczność kliniczną leczenia można ocenić po zakończeniu procesu regeneracji skóry – po około 4 do 8 tygodni od zakończenia leczenia.

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w kremie u pacjentów z upośledzoną odpornością.

Informacje dotyczące ponownego leczenia zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego, które ustąpiły po jednym lub dwóch okresach leczenia, podano w punkcie 4.2 i 5.1.

Dane pochodzące z otwartego badania klinicznego sugerują, że odsetek całkowitego ustąpienia objawów rogowacenia słonecznego jest mniejszy u pacjentów, u których występuje ponad 8 ognisk rogowacenia słonecznego niż u pacjentów z mniej niż 8 ogniskami.

Skórę, na którą nałożono krem, należy chronić przed ekspozycją na światło słoneczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, w tym z lekami immunosupresyjnymi. Interakcje z lekami o działaniu ogólnoustrojowym są ograniczone ze względu na minimalną przezskórną absorpcję imikwimodu w kremie.

Ze względu na to, że imikwimod w kremie wykazuje działanie pobudzające układ odpornościowy, należy stosować go ostrożnie u pacjentów, u których jest stosowane leczenie immunosupresyjne (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Ponieważ po pojedynczej dawce i wielokrotnych dawkach podanych miejscowo nie wykrywano w surowicy mierzalnych stężeń imikwimodu (>5 ng/ml), nie można udzielić specjalnej porady dotyczącej stosowania lub niestosowania leku u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aldara krem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a) Ogólny opis:

Brodawki zewnętrznych narządów płciowych

W osiowych badaniach klinicznych, z dawkowaniem 3 razy w tygodniu, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, ocenionymi jako prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z leczeniem imikwimodem w kremie, były reakcje w miejscu leczenia brodawek (33,7% pacjentów otrzymujących imikwimod). Odnotowano także ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym bóle głowy (3,7%), objawy grypopodobne (1,1%) i bóle mięśniowe (1,5%).

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane podczas badań kontrolowanych placebo i badań otwartych, obejmujących 2292 pacjentów leczonych imikwimodem w kremie. Uważa się, że te działania niepożądane były przynajmniej częściowo związane przyczynowo z leczeniem imikwimodem.

Powierzchny rak podstawnkomórkowy

W badaniach z dawkowaniem 5 razy w tygodniu u 58% pacjentów wystąpił co najmniej jeden przypadek zdarzenia niepożądanego. Najczęściej zgłaszane w badaniach zdarzenia niepożądane, oceniane jako prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z leczeniem imikwimodem w kremie obejmowały reakcje miejscowe, występujące u 28,1% pacjentów. Pacjenci otrzymujący imikwimod w kremie zgłaszali również pewne ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym bóle pleców (1,1%) i objawy grypopodobne (0,5%).

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane podczas badań III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujących 185 pacjentów z powierzchownym rakiem podstawnkomórkowym leczonych imikwimodem w kremie. Uważa się, że te działania niepożądane były co najmniej częściowo związane z leczeniem imikwimodem.

Rogowacenie słoneczne

W osiowych badaniach klinicznych, w których podawano imikwimod 3 razy tygodniowo przez maksymalnie dwa 4-tygodniowe cykle leczenia, 56% pacjentów stosujących imikwimod zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. We wspomnianych badaniach klinicznych najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, kwalifikowanym jako prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem imikwimodem, były odczyny w miejscu stosowania (występujące u 22% pacjentów leczonych imikwimodem w kremie). Pacjenci otrzymujący imikwimod zgłaszali również ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym bóle mięśniowe (2%).

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane w badaniach III fazy z grupą kontrolną otrzymującą podłoże leku, obejmujących 252 pacjentów z rogowaceniem słonecznym. Uznaje się, że wymienione zdarzenia niepożądane były co najmniej częściowo związane z leczeniem imikwimodem.

b) Tabelaiczne zestawienie zdarzeń niepożądanych:

Częstość występowania zdefiniowano jako „bardzo często” ($\geq 1/10$), „często” ($\geq 1/100 - < 1/10$) i „niezbyt często” ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Nie opisano odnotowanych w badaniach klinicznych działań występujących z mniejszą częstością.

	Brodawki zewnętrznych narządów płciowych u dorosłych (3 x tyg./16 tyg.) n = 2292	Powierzchny rak podstawanokomórkowy u dorosłych (5 x tyg./6 tyg.) n = 185	Rogowacenie słoneczne (3 x tyg./4 lub 8 tyg.) n = 252
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:			
Zakażenie	Często	Często	Niezbyt często
Krosty		Często	Niezbyt często
Opryszczka pospolita	Niezbyt często		
Kandydoza narządów płciowych	Niezbyt często		
Zapalenie pochwy	Niezbyt często		
Zakażenie bakteryjne	Niezbyt często		
Zakażenie grzybicze	Niezbyt często		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Niezbyt często		
Zapalenie sromu	Niezbyt często		
Zapalenie błony śluzowej nosa			Niezbyt często
Grypa			Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:			
Limfadenopatia	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:			
Anoreksja	Niezbyt często		Często
Zaburzenia psychiczne:			
Bezsenna	Niezbyt często		
Depresja	Niezbyt często		Niezbyt często
Drażliwość		Niezbyt często	
Zaburzenia układu nerwowego:			
Bóle głowy	Często		Często
Parestezje	Niezbyt często		
Zawroty głowy	Niezbyt często		
Migrena	Niezbyt często		
Senność	Niezbyt często		
Zaburzenia oka:			
Podrażnienie spojówek			Niezbyt często
Obrzęk powiek			Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika:			
Szum w uszach	Niezbyt często		
Zaburzenia naczyń:			
Uderzenia gorąca	Niezbyt często		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:			
Zapalenie gardła	Niezbyt często		
Zapalenie błony śluzowej nosa	Niezbyt często		
Przekrwienie błony śluzowej nosa			Niezbyt często
Ból gardła lub krtani			Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit:			
Nudności	Często	Niezbyt często	Często
Ból brzucha	Niezbyt często		
Biegunka	Niezbyt często		Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często		
Dolegliwości odbyticy	Niezbyt często		
Bolesne parcie na stolec	Niezbyt często		
Suchość w jamie ustnej		Niezbyt często	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:			
Świąd	Niezbyt często		
Zapalenie skóry	Niezbyt często	Niezbyt często	
Zapalenie mieszków włosowych	Niezbyt często		
Wysypka z rumieniem	Niezbyt często		
Wyprysk	Niezbyt często		
Wysypka	Niezbyt często		
Zwiększona potliwość	Niezbyt często		
Pokrzywka	Niezbyt często		
Rogowacenie słoneczne			Niezbyt często
Rumień			Niezbyt często
Obrzęk twarzy			Niezbyt często
Owrzodzenie skóry			Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:			
Ból mięśni	Często		Często
Ból stawów	Niezbyt często		Często
Ból pleców	Niezbyt często	Często	
Ból kończyny			Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:			
Dyzuria	Niezbyt często		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:			
Ból narządów płciowych u mężczyzn	Niezbyt często		
Dolegliwości prącia	Niezbyt często		
Dyspareunia	Niezbyt często		
Zaburzenia wzwodu prącia	Niezbyt często		
Wypadanie macicy i pochwy	Niezbyt często		
Ból pochwy	Niezbyt często		
Zanikowe zapalenie pochwy	Niezbyt często		
Dolegliwości sromu	Niezbyt często		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:			
Świąd w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ból w miejscu aplikacji	Bardzo często	Często	Często
Pieczenie w miejscu aplikacji	Często	Często	Często
Podrażnienie w miejscu aplikacji	Często	Często	Często
Rumień w miejscu aplikacji		Często	Często
Odczyn w miejscu aplikacji			Często
Krwawienie w miejscu aplikacji		Często	Niezbyt często
Grudki w miejscu aplikacji		Często	Niezbyt często
Parestezje w miejscu aplikacji		Często	Niezbyt często
Wysypka w miejscu aplikacji		Często	
Zmęczenie	Często		Często
Gorączka	Niezbyt często		Niezbyt często
Objawy grypopodobne	Niezbyt często	Niezbyt często	
Ból	Niezbyt często		
Oslabienie	Niezbyt często		Niezbyt często
Złe samopoczucie	Niezbyt często		
Dreszcze	Niezbyt często		Niezbyt często
Zapalenie skóry w miejscu aplikacji			Niezbyt często
Wydzielina w miejscu aplikacji		Niezbyt często	Niezbyt często
Przeczulica w miejscu aplikacji			Niezbyt często
Zapalenie w miejscu aplikacji		Niezbyt często	
Obrzęk w miejscu aplikacji		Niezbyt często	Niezbyt często

Łuszczenie w miejscu aplikacji		Niezbyt często	Niezbyt często
Blizna w miejscu aplikacji			Niezbyt często
Pęknięcie skóry w miejscu aplikacji		Niezbyt często	
Obrzmienie w miejscu aplikacji		Niezbyt często	Niezbyt często
Owrzodzenie w miejscu aplikacji			Niezbyt często
Pęcherzyki w miejscu aplikacji		Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost ciepłoty tkanek w miejscu aplikacji			Niezbyt często
Letarg		Niezbyt często	
Uczucie dyskomfortu			Niezbyt często
Zapalenie			Niezbyt często

c) Często występujące działania niepożądane

Brodawki zewnętrznych narządów płciowych

Badacze prowadzący badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniali, zgodnie z protokołem badania, objawy przedmiotowe (reakcje skórne). Ocena objawów przedmiotowych, zgodnie z protokołem, wykazała, że miejscowe reakcje skórne – w tym rumień (61%), nadżerki (30%), otarcia, złuszczenie lub łuski (23%) i obrzęk (14%) – występowały często w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których imikwimod w kremie stosowano trzy razy tygodniowo (patrz punkt 4.4). Miejscowe reakcje skórne, takie jak rumień, prawdopodobnie wynikają z dodatkowych działań farmakologicznych imikwimodu w kremie.

W badaniach kontrolowanych placebo donoszono także o odległych reakcjach skórnych, głównie w postaci rumienia (44%). Przedstawione reakcje występowały w miejscach, w których nie było brodawek, ale które mogły stykać się z imikwimodem w kremie. W większości reakcje skórne były łagodne do umiarkowanych i ustępowały w ciągu 2 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Jednak w niektórych przypadkach reakcje te miały ciężki charakter, wymagały leczenia i (lub) powodowały dysfunkcje. W bardzo rzadkich przypadkach ciężkie reakcje w ujściu cewki moczowej powodowały dyzurię (patrz punkt 4.4).

Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy

Badacze prowadzący badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniali, zgodnie z protokołem badania, objawy przedmiotowe (reakcje skórne). Ocena objawów przedmiotowych, zgodna z protokołem badania, wskazuje, że w badaniach, w których stosowano imikwimod w kremie 5 razy tygodniowo, bardzo często stwierdzano rumień (31%), zaawansowane nadżerki (13%) oraz nasilone łuszczenie skóry i tworzenie strupów (19%). Miejscowe reakcje skórne, takie jak rumień, prawdopodobnie wynikają z dodatkowego działania farmakologicznego imikwimodu w kremie.

Podczas leczenia imikwimodem odnotowano zakażenia skóry. Wprawdzie nie obserwowano poważnych następstw, jednak w przypadku uszkodzenia ciągłości skóry zawsze należy uwzględniać możliwość zakażenia.

Rogowacenie słoneczne

W badaniach klinicznych, w których podawano imikwimod w kremie 3 razy w tygodniu przez 4 lub 8 tygodni do najczęściej występujących reakcji w miejscu podania należały: świąd (14%) oraz pieczenie (5%) leczonej okolicy. Silny rumień (24%) oraz złuszczenie lub tworzenie się strupów (20%) występowały bardzo często. Miejscowe reakcje skórne, np. rumień, są prawdopodobnie następstwem dodatkowych działań farmakologicznych imikwimodu w kremie. Informacje na temat okresów przerwy w leczeniu — patrz punkt 4.2 i 4.4.

Podczas leczenia preparatem imikwimod obserwowano zakażenia skóry. Wprawdzie nie doszło do poważnych następstw, jednak w przypadku uszkodzenia ciągłości skóry zawsze należy uwzględniać możliwość zakażenia.

d) Zdarzenia niepożądane występujące we wszystkich wskazaniach:

Donoszono o miejscowych odbarwieniach lub przebarwieniach po stosowaniu imikwimodu w kremie. Informacje uzyskane z badań kontrolnych sugerują, że zmiany zabarwienia skóry u niektórych pacjentów mogą być trwałe. Po 5 latach po zakończeniu leczenia sBCC przeprowadzono badania kontrolne u 162 pacjentów. U 37% pacjentów obserwowano lekkie odbarwienia, a u 6% - umiarkowane odbarwienia. U 56% pacjentów nie wystąpiły odbarwienia; nie notowano przebarwień.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia rogowacenia słonecznego imikwimodem częstość występowania łysienia w miejscu aplikacji kremu lub jego otoczeniu wynosiła 0,4% (5 z 1214). Po wprowadzeniu preparatu do obrotu otrzymano raporty dotyczące możliwego związku łysienia z leczeniem niewielkich, powierzchniowych ognisk raka podstawnokomórkowego oraz brodawek narządów płciowych zewnętrznych.

W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie stężenia hemoglobiny, białych krwinek, bezwzględnej liczby neutrofilów i trombocytów. Uważa się, że nie jest to istotne klinicznie u pacjentów z prawidłową rezerwą układu krwiotwórczego. Badania kliniczne nie obejmowały pacjentów z nieprawidłową rezerwą układu krwiotwórczego. W raportach otrzymanych po wprowadzeniu preparatu do obrotu opisywano również zmniejszenie wartości parametrów hematologicznych, wskazujące na konieczność leczenia. Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego odnotowano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadko zgłaszano zaostrzenie przebiegu chorób autoimmunologicznych.

W badaniach klinicznych rzadko zgłaszano przypadki reakcji skórnych występujących w miejscach nie związanych z miejscem występowania choroby, w tym rumień wielopostaciowy. Ciężkie reakcje skórne zgłaszane po wprowadzeniu preparatu do obrotu obejmowały rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz skórną postać toczenia rumieniowatego.

e) Dzieci i młodzież

Przeprowadzono kontrolowane badania kliniczne imikwimodu w grupie dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1). Nie było dowodów na działanie ogólnoustrojowe. Reakcje w miejscu podania częściej występowały po aplikacji imikwimodu, niż podłoża. Częstość występowania i nasilenie tych reakcji nie różniło się jednak od obserwowanych podczas stosowania imikwimodu u dorosłych zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami. Nie donoszono o ciężkich działaniach niepożądanych spowodowanych przez imikwimod u dzieci i młodzieży.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podczas stosowania miejscowego nie jest możliwe ogólnoustrojowe przedawkowanie imikwimodu w kremie, ze względu na minimalne wchłanianie przezskórne. Badania na królikach wykazały, że w przypadku podania imikwimodu na skórę śmiertelna dawka jest większa niż 5g/kg mc. Długotrwałe przedawkowywanie imikwimodu w kremie może spowodować wystąpienie ciężkich miejscowych odczynów skórnych.

Po przypadkowym spożyciu pojedynczej dawki 200 mg imikwimodu, co odpowiada zawartości około 16 saszetek, mogą wystąpić nudności, wymioty, ból głowy, bóle mięśniowe i gorączka. Po wielokrotnym doustnym podaniu dawki ≥ 200 mg najcięższym klinicznie, zgłoszonym zdarzeniem niepożądanym był spadek ciśnienia, który ustąpił po doustnym lub dożylnym podaniu płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyki do stosowania miejscowego, leki przeciwwirusowe.
Kod ATC: D06B B10.

Imikwimod jest modulatorem odpowiedzi immunologicznej. Badania wysycenia wiązań sugerują, że na komórkach odpowiedzi immunologicznej istnieje receptor błonowy dla imikwimodu. Imikwimod nie posiada bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej. W modelowych badaniach na zwierzętach imikwimod jest skutecznym środkiem przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym, głównie w związku z indukcją interferonu alfa i innych cytokin. W badaniach klinicznych wykazano indukcję interferonu alfa i innych cytokin po podaniu imikwimodu w kremie na brodawki narządów płciowych.

W badaniach farmakokinetycznych wykazano wzrost poziomu interferonu alfa i innych cytokin w ustroju po miejscowym podaniu imikwimodu.

Brodawki zewnętrznych narządów płciowych

Skuteczność kliniczna:

W 3 osiowych badaniach III fazy, oceniających skuteczność imikwimodu, wykazano, że leczenie imikwimodem przez szesnaście tygodni było znacznie skuteczniejsze niż leczenie podłożem leku. Skuteczność leczenia mierzono całkowitym ustępowaniem brodawek.

U 119 pacjentek leczonych imikwimodem łączny odsetek ustąpienia zmian wyniósł 60% w porównaniu z 20% u 105 pacjentek leczonych podłożem leku (95%CI dla różnicy w odsetku ustąpienia zmian: 20% do 61%, $p < 0,001$). U pacjentek leczonych imikwimodem, u których uzyskano całkowite ustąpienie brodawek, mediana czasu potrzebnego do ustąpienia zmian wynosiła 8 tygodni.

U 157 pacjentów leczonych imikwimodem, łączny odsetek ustąpienia zmian wyniósł 23% w porównaniu z 5% u 161 pacjentów leczonych podłożem leku (95%CI dla różnicy w odsetku ustąpienia zmian: 3% do 36%, $p < 0,001$). U pacjentów leczonych imikwimodem, u których uzyskano całkowite ustąpienie brodawek, mediana czasu potrzebnego do ustąpienia zmian wynosiła 12 tygodni.

Powierzchny rak podstawnkomórkowy

Skuteczność kliniczna:

W dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą podłoże kremu oceniano skuteczność imikwimodu podawanego 5 razy w tygodniu przez 6 tygodni. Histologicznie potwierdzono rozpoznanie jednoogniskowych pierwotnych raków podstawnkomórkowych typu powierzchniowego o minimalnej powierzchni wynoszącej 0,5 cm² i maksymalnej średnicy 2 cm. Z badania wyłączono guzy zlokalizowane w odległości mniejszej niż 1 cm od oczu, nosa, ust, uszu lub linii owłosienia.

W sumarycznej analizie podanych dwóch badań całkowite ustąpienie potwierdzono histologicznie u 82% (152/185) pacjentów. Rozpatrując punkt końcowy złożony dodatkowo z oceny stanu klinicznego, całkowite ustąpienie zmian zaobserwowano u 75% (139/185) pacjentów. Po porównaniu uzyskanych wyników z grupą otrzymującą tylko podłoże kremu (odpowiednio – 3% [6/179] i 2% [3/179]) stwierdzono znamienność statystyczną ($p < 0,001$). Stwierdzono istotny związek między nasileniem miejscowej reakcji skórnej (np. rumienia) w czasie leczenia, a całkowitym ustępowaniem raka podstawnkomórkowego.

Wyniki pięcioletnich obserwacji, pochodzące z długoterminowych badań prowadzonych metodą otwartą bez grupy kontrolnej wskazują, że u około 77.9% [95%, CI (71.9%, 83.8%)] leczonych pacjentów uzyskano pełne wyleczenie, które utrzymywało się przez 60 miesięcy.

Rogowacenie słoneczne

Skuteczność kliniczna:

W dwóch badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą podłoże kremu, analizowano skuteczność imikwimodu podawanego 3 razy w tygodniu w jednym lub dwóch 4-tygodniowych cyklach leczenia z 4-tygodniowym okresem przerwy w leczeniu. U pacjentów rozpoznano typowe, widoczne gołym okiem, nieznaczne zmiany charakterystyczne dla rogowacenia słonecznego, bez cech hiperkeratozy i przerostu, zlokalizowane na ciągłym obszarze twarzy lub owłosionej skórze głowy, o powierzchni 25 cm². Kuracji poddano 4-8 ognisk rogowacenia słonecznego. Całkowity odsetek wyleczenia (imikwimod minus placebo) dla wszystkich badań wyniósł 46,1% (CI 39,0%, 53,1%).

Łączna analiza danych, pochodzących z 2 badań, polegających na rocznej obserwacji pacjentów wskazuje, że częstość występowania nawrotów choroby po 12 miesiącach wyniosła 27% (35/128 pacjentów) u tych uczestników badania kontrolnego, u których ustąpiły objawy kliniczne po 1 lub 2 cyklach leczenia. Częstość występowania nawrotów pojedynczych zmian wyniosła 5,6% (41/737). Odsetek występowania nawrotów u pacjentów, którym podano podłoże wyniosła odpowiednio 47% (8/17 pacjentów) i 7,5% (6/80 ognisk).

W dwóch kontrolowanych, randomizowanych badaniach klinicznych i otwartą próbą porównywano długotrwałe wyniki leczenia imikwimodem do leczenia diklofenakiem stosowanym miejscowo u pacjentów z rogowaceniem słonecznym, w odniesieniu do ryzyka przekształcenia się zmian w postaci przedinwazyjną (*in situ*) lub inwazyjną raka płaskonabłonkowego. Leczenie stosowano zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Jeśli w leczonych obszarach rogowacenia słonecznego zmiany nie ustępowały całkowicie, można było rozpocząć dodatkowe okresy leczenia. Wszystkich pacjentów obserwowano do czasu wycofania z badania lub do 3 lat po randomizacji. Uzyskane wyniki pochodzą z metaanalizy danych z obydwu badań.

Spośród łącznej liczby 482 pacjentów włączonych do badania, 481 pacjentów otrzymało leczenie, w tym 243 pacjentów leczono imikwimodem i 238 pacjentów diklofenakiem stosowanym miejscowo. Leczone obszary rogowacenia słonecznego o ciągłej powierzchni około 40 cm², były zlokalizowane na nieowłosionej skórze głowy lub twarzy, w obydwu leczonych grupach ze średnią liczbą 7 początkowych zmian rogowacenia słonecznego o typowym przebiegu klinicznym. Uzyskano doświadczenie kliniczne z 3-letniego okresu badania, w którym u 90 pacjentów zastosowano 3 lub więcej okresów leczenia imikwimodem, u 80 pacjentów zastosowano 5 lub więcej okresów leczenia imikwimodem.

Jeśli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. histologiczną progresję, wykazano że doszło do histologicznej progresji zmian do postaci przedinwazyjnej (*in situ*) lub inwazyjnej raka płaskonabłonkowego w ciągu 3 lat w sumie u 13 spośród 242 pacjentów (5,4%) w grupie leczonej imikwimodem i u 26 spośród 237 pacjentów (11,0%) w grupie leczonej diklofenakiem, przy czym różnica wyniosła -5,6% (95% CI: -10,7% do -0,7%). Histologiczną progresję zmian do postaci inwazyjnej raka płaskonabłonkowego w okresie 3 lat wykazano u 4 spośród 242 pacjentów (1,7%) w grupie leczonej imikwimodem i u 7 spośród 237 pacjentów (3,0%) w grupie leczonej diklofenakiem.

W sumie, u 126 spośród 242 pacjentów leczonych imikwimodem (52,1%) i u 84 spośród 237 pacjentów leczonych diklofenakiem stosowanym miejscowo (35,4%), stwierdzono całkowite ustąpienie objawów klinicznych w leczonych obszarach rogowacenia słonecznego po upływie 20 tygodni (tj. około 8 tygodni od zakończenia pierwszego okresu leczenia); różnica wyniosła 16,6% (95% CI: 7,7% do 25,1%). Pacjenci z całkowitym ustąpieniem objawów klinicznych w leczonych obszarach rogowacenia słonecznego byli oceniani w zakresie wystąpienia nawrotu zmian rogowacenia słonecznego. W badaniach tych jako nawrót zmian u pacjenta liczone zaobserwowaną przynajmniej

jedną zmianę rogowacenia słonecznego w obszarze całkowitego ustąpienia zmian. W związku z tym zmiana, która nawróciła mogła być zmianą, która pojawiła się w tym samym miejscu co zmiana, która poprzednio ustąpiła lub była zmianą nowo zidentyfikowaną gdziekolwiek w leczonym obszarze rogowacenia słonecznego. Ryzyko nawrotu zmian rogowacenia słonecznego w leczonym obszarze (jak określono powyżej) w okresie do 12 miesięcy wynosiło 39,7% (50 spośród 126 pacjentów) u pacjentów leczonych imikwimodem w porównaniu z 50,0% (42 spośród 84 pacjentów) u pacjentów leczonych diklofenakiem stosowanym miejscowo; różnica wyniosła -10,3% (95% CI: -23,6% do 3,3%) oraz w okresie do 36 miesięcy wynosiło 66,7% (84 spośród 126 pacjentów) leczonych imikwimodem i 73,8% (62 spośród 84 pacjentów) leczonych diklofenakiem stosowanym miejscowo; różnica wyniosła -7,1% (95% CI: -19,0% do 5,7%).

Prawdopodobieństwo całkowitego ponownego ustąpienia zmian u pacjenta z nawrotem zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego (jak opisano powyżej) w obszarach całkowitego ustąpienia zmian po kolejnym dodatkowym okresie leczenia imikwimodem, wynosi około 80%, w porównaniu do około 50%, po ponownym leczeniu diklofenakiem stosowanym miejscowo.

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania preparatu u dzieci w zatwierdzonych wskazaniach: leczenie brodawek kończystych, rogowacenia słonecznego i powierzchniowego raka podstawnocomórkowego, gdyż schorzenia te zwykle nie występują w tej populacji.

W czterech randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą podłoże kremu, oceniano stosowanie preparatu Aldara w postaci kremu w leczeniu mięczaka zakaźnego u dzieci w wieku od 2 do 15 lat (imikwimod: n=576, podłoże: n=313). Próby te nie wykazały skuteczności imikwimodu w żadnym z testowanych schematów dawkowania (3 × w tygodniu przez ≤ 16 tygodni i 7 × w tygodniu przez ≤ 8 tygodni).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Brodawki zewnętrznych narządów płciowych, powierzchniowy rak podstawnocomórkowy oraz rogowacenie słoneczne:

Mniej niż 0,9% podanej miejscowo jednorazowej dawki znakowanego radioizotopem imikwimodu uległo wchłonięciu przez skórę u ludzi. Ta mała ilość leku, wchłonięta do krążenia ogólnego była szybko wydalana zarówno z moczem, jak i z kałem w stosunku około 3 do 1. Po podaniu miejscowym pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych imikwimodu wykrywa się go w osoczu w stężeniach nie mierzalnych ilościowo (>5 ng/ml).

Wchłanianie układowe (przenikanie przezskórne) zostało wyliczone na podstawie odzyskanego z moczu i kału węgla-14 z imikwimodu znakowanego węglem ¹⁴C.

U 58 pacjentów z rogowaceniem słonecznym, otrzymujących 5% krem imikwimod 3 razy w tygodniu przez 16 tygodni, obserwowano minimalne wchłanianie ogólne. Wartości przezskórnej absorpcji między pierwszą i ostatnią dawką podawaną w czasie badania nie różniły się znacząco. Maksymalne stężenia leku w surowicy pod koniec 16. tygodnia mierzone między godziną 9 a 12 wynosiły 0,1 ng/ml w przypadku aplikacji kremu w obrębie twarzy (jedna jednorazowa saszetka – 12,5 mg), 0,2 ng/ml w przypadku aplikacji na owłosioną skórę głowy (2 saszetki – 25 mg) oraz 1,6 ng/ml w przypadku aplikacji na kończyny górne (6 saszetek – 75 mg). Na owłosionej skórze głowy i na skórze kończyn dolnych nie kontrolowano powierzchni aplikacji. Nie obserwowano proporcjonalności dawek. W poprzednim badaniu pozorny, wyliczony okres półtrwania był około 10 razy większy niż okres półtrwania po 2 godzinach po podaniu podskórnym, co wskazuje na wydłużenie retencji leku w skórze. W tej grupie pacjentów wartość leku odzyskanego z moczu w 16. tygodniu wynosiła mniej niż 0,6% podanej dawki leku.

Dzieci i młodzież

Oceniano właściwości farmakokinetyczne imikwimodu po jednorazowym i wielokrotnym podaniu miejscowym u dzieci i młodzieży z mięczakiem zakaźnym (ang. *molluscum contagiosum* - MC). Dane dotyczące narażenia ogólnoustrojowego wykazały mały stopień wchłaniania imikwimodu po podaniu

miejscowym na skórę ze zmianami wywołanymi MC u dzieci w wieku od 6 do 12 lat, porównywalny do obserwowanego u zdrowych dorosłych i u dorosłych pacjentów z rogowaceniem słonecznym lub powierzchownym rakiem podstawnokomórkowym. U młodszych pacjentów w wieku od 2 do 5 lat wchłanianie, określone na podstawie wartości C_{max} , było większe niż u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, działania mutagennego i teratogenego, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. W czteromiesięcznym badaniu toksycznego działania na skórę u szczurów zaobserwowano znaczne zmniejszenie masy ciała i zwiększenie masy śledziony podczas stosowania imikwimodu w dawkach 0,5 i 2,5 mg/kg mc.; podobnych efektów nie obserwowano w czteromiesięcznym badaniu toksycznego działania na skórę u myszy. U zwierząt obu gatunków zauważono miejscowe podrażnienie skóry, zwłaszcza podczas miejscowego stosowania większych dawek leku.

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u myszy, nakładanie leku na skórę przez 3 dni w tygodniu nie indukowało powstawania nowotworów w miejscu nałożenia. Jednak zapadalność na guzy pochodzące z komórek wątrobowych wśród leczonych zwierząt była większa niż u zwierząt z grupy kontrolnej. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, ale ponieważ imikwimod jest słabo absorbowany ze skóry u ludzi i nie jest mutageny, prawdopodobnie jakiegokolwiek ryzyko dla ludzi wskutek ekspozycji układowej na lek jest małe. Poza tym, nie odnotowano nowotworów w jakiegokolwiek lokalizacji w ciągu dwuletnich badań działania rakotwórczego u szczurów po podawaniu doustnym.

Oceniano działanie rakotwórcze imikwimodu w kremie w badaniu prowadzonym na bezwłosych myszach albinosach, które poddawano działaniu symulowanego słonecznego promieniowania ultrafioletowego (UVR). Na skórę zwierząt aplikowano imikwimod w kremie trzy razy tygodniowo, a następnie stosowano napromienianie 5 dni w tygodniu przez 40 tygodni. Myszy poddano obserwacji przez kolejne 12 tygodni – w sumie okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Stwierdzono wcześniejsze i bardziej liczne występowanie nowotworów w grupie myszy otrzymującej samo podłoże kremu w porównaniu z grupą kontrolną poddaną słabemu działaniu UVR. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznane. Miejscowe podawanie imikwimodu w kremie w porównaniu z podawaniem samego podłoża kremu nie powodowało nasilenia wzrostu nowotworu niezależnie od dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

kwas izostearynowy
alkohol benzyłowy
alkohol cetyłowy
alkohol stearyłowy
wazelina biała
polisorb 60
sorbitanu stearynian
glicerol
metylu hydroksybenzoesan (E 218)
propylu hydroksybenzoesan (E 216)
guma ksantan
woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie z 12 lub 24 saszetkami jednorazowego użytku z folii poliestrowej/aluminiowej, zawierającymi po 250 mg kremu. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/080/001-002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18/09/1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03/09/2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii:

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.