

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

ALDARA 5% krém

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

12,5 mg imikimod 250 mg krémbe (5%), tasakonként.

5 mg imikimod 100 mg krémbe

Segédanyagok:

metil-parahidroxibenzoát (E218)

propil-parahidroxibenzoát (E216)

cetil-alkohol

sztearil-alkohol

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Krém

Fehér-halványsárga krém.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az imikimod krém a következő kórképek helyi kezelésére javallt:

A külső nemi szerveken és a végbélnyílás körül előforduló szemölcsök (condyloma acuminatum) kezelésére felnőttekben.

Kis kiterjedésű, superficialis basalsejtes carcinomák (sBCCs) kezelésére felnőttekben.

Az arcon és a hajas fejbőrön előforduló, klinikailag jellegzetes, nem hyperkeratosisos, nem hypertrophias aktinikus keratosisek (AK) megfelelően működő immunrendszerű felnőtt betegekben, amikor a laesiok mérete vagy száma korlátozza a krioterápia hatékonyságát, illetve elfogadhatóságát, és az egyéb helyi kezelési lehetőségek ellenjavalltak vagy kevésbé alkalmasak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az imikimod krém alkalmazási gyakorisága és a kezelés időtartama a terápiás javallattól függően változik.

Külső nemi szervek szemölcssei felnőttekben

Az imikimod krémet heti 3 alkalommal kell alkalmazni (például: hétfőn, szerdán és pénteken; vagy kedden, csütörtökön és szombaton) lefekvés előtt, és a bőrön kell maradnia 6-10 órán át. Az imikimod krém alkalmazását a nemi szerveken, vagy a végbélnyílás körül lévő látható szemölcsök eltűnéséig, illetve a szemölcsök minden megjelenésekor maximum 16 hétig lehet folytatni. Az alkalmazandó mennyiségről lásd 4.2 Adagolás és alkalmazás.

Superficialis basalsejtes carcinoma felnőttekben

Az imikimod krémet 6 hétig, hetente 5 alkalommal kell használni (például hétfőtől péntekig) lefekvés előtt kell felvinni a kezelendő területre és a krémet a bőrön kell hagyni mintegy 8 órán keresztül. Az alkalmazandó mennyiségről lásd 4.2 Adagolás és alkalmazás.

Aktinikus keratosis felnőttekben

A kezelést orvosnak kell kezdeni és figyelemmel kell kísérnie azt. Az imikimod krémet heti 3 alkalommal kell alkalmazni (például: hétfőn, szerdán és pénteken) négy héten keresztül, lefekvés előtt, és a bőrön kell hagyni kb. 8 órán át. A kezelt területre annyi krémet kell kenni, hogy azt teljesen befedje.

Négyhetes kezelésmentes periódus után értékelni kell az aktinikus keratosisok eltűnését. Ha valamely laesio fennmaradt, a kezelést újabb 4 hétig folytatni kell.

A legnagyobb ajánlott dózis egy tasak. A leghosszabb ajánlott kezelés 8 hét.

Az adagolás megszakítását kell megfontolni, ha intenzív helyi gyulladásozós reakció jelentkezik (lásd 4.4 pont) vagy fertőzés figyelhető meg a kezelés helyén. Ez utóbbi esetben más, megfelelő kezelésre van szükség. A kezelés időtartama sem a kihagyott adagok, sem a kezelés szüneteltetése miatt nem haladhatja meg a 4 hetet.

Ha a kezelt laesio(k) a második kezelési periódus után történő felülvizsgálat során nem mutatnak megfelelő reakciót, akkor más terápiát kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Minden indikációra érvényes információ:

Ha a beteg véletlenül kihagy egy adagot, alkalmazza a krémet, amint eszébe jut, majd folytassa a kezelést a megszokott módon. A krém nem alkalmazható naponta egynél többször.

Gyermekgyógyászati betegek

Alkalmazása gyermekgyógyászati betegek esetén nem ajánlott. Az elfogadott indikációkban gyermekek és serdülők esetén nem áll rendelkezésre adat az imikimod alkalmazásával kapcsolatban. Az Aldara nem alkalmazható molluscum contagiosumban szenvedő gyermekeken, mivel ebben az indikációban hatástalan (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Külső nemi szervek szemölcssei

Az imikimod krémet vékony rétegben kell felkenni és a megtisztított szemölcsös területet be kell dörzsölni a krém felszívódásáig. Csak az érintett területeken alkalmazza, és kerülje a belső testfelületekkel történő bármilyen érintkezést. Az imikimod krémet lefekvés előtt kell alkalmazni. A 6-10 órás kezelés időszakában a zuhanyozást vagy fürdést kerülni kell. Ezen időszak után fontos, hogy az imikimod krémet kímélő szappannal és vízzel eltávolítsuk. Túl sok krém alkalmazása, vagy a bőrrel történő hosszas érintkezés az alkalmazás helyén súlyos reakciókat okozhat (lásd 4.4, 4.8 és 4.9 pontok). Egy egyszerhasználatos tasak 20 cm² szemölcsös terület kezelésére elegendő. A tasakokat felbontás után nem szabad újrafelhasználni. A krém alkalmazása előtt és után gondosan kezelt kell mosni.

Nem körülmetélt férfiak az előbőr alatt lévő szemölcsök kezelésekor húzzák hátra az előbőrt, és naponta mossák meg a területet (lásd 4.4. pont).

Superficialis basalsejtes carcinoma

Az imikimod krém felvitele előtt a kezelendő területet enyhe szappanos vízzel meg kell mosni, majd alaposan meg kell szárítani. Megfelelő mennyiségű krémet kell felvinni, úgy hogy a kezelendő területet megfelelően fedje, beleértve a daganat körüli 1 cm-es bőrfelületet is. A krémet a kezelt felületbe teljes felszívódásig kell bedörzsölni. Az imikimod krémet lefekvés előtt kell felvinni a

kezelendő területre, és a bőrön kell hagyni mintegy 8 órán keresztül. Ezalatt a tusolást és fürdést kerülni kell. Ezt követően az imikimod krémet feltétlenül el kell távolítani kímélő szappanos vízzel. A már egyszer felbontott tasakot nem szabad újra felhasználni. A krém alkalmazása előtt és után alaposan kezét kell mosni.

Az imikimod krém tumorra gyakorolt hatását ellenőrizni kell 12 héttel a kezelés befejezését követően. Ha a daganat a kezelésre nem reagál megfelelően, akkor más terápiát kell alkalmazni (lásd 4.4.pont).

A kezelés néhány napos felfüggesztése jöhet szóba, ha a helyileg alkalmazott imikimod krém kifejezett kellemetlenséget okoz a betegnek, vagy fertőzés lép fel a kezelés területén. Ez utóbbi esetben más, megfelelő kezelésre van szükség.

Aktinikus keratosis

Az imikimod krém alkalmazása előtt a kezelendő területet a betegnek bőrkímélő szappannal kell megmosnia, majd alaposan meg kell szárítani. A kezelt területre annyi krémet kell kenni, hogy azt teljesen befedje. A kezelt területet addig kell a krémmel dörzsölni, amíg az teljesen fel nem szívódik. A krémet lefekvés előtt kell felvinni a kezelendő területre, és a bőrön kell hagyni mintegy 8 órán keresztül. Ezalatt a tusolást és fürdést kerülni kell. Ezt követően az imikimod krémet bőrkímélő szappannal feltétlenül le kell mosni. A már egyszer felbontott tasakot nem szabad újra felhasználni. A krém alkalmazása előtt és után alaposan kezét kell mosni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Külső nemi szervek szemölcssei, superficialis basalsejtes carcinoma és aktinikus keratosis:

Kerülni kell a gyógyszerkészítmény szembe, ajkakra és orrcimpára kerülését.

Az imikimod krém súlyosbíthatja a bőr gyulladásos folyamatait.

Az imikimod krém óvatosan alkalmazandó autoimmun betegségekben (lásd 4.5 pont) szenvedőknél. Ilyen betegeknek mérlegelni kell az imikimod kezeléssel járó előnyöket, illetve az autoimmun betegség lehetséges rosszabbodásának kockázatát.

Az imikimod krém óvatosan alkalmazható szervátültetésen átesett betegeknek (lásd 4.5 pont). Ilyen betegeknek mérlegelni kell az imikimod kezeléssel járó előnyöket, illetve a lehetséges szervkilökődés vagy graft-versus-host betegség kialakulásának kockázatát.

Az imikimod krém használata nem ajánlott, amíg az előzőleg alkalmazott gyógyszeres vagy sebészi kezelést követően a bőr meg nem gyógyult. Sérült bőrfelületen történő alkalmazás az imikimod fokozott szisztémás felszívódást eredményezheti, ami a mellékhatások nagyobb kockázathoz vezet (lásd 4.8 és 4.9 pont).

Imikimod krémmel történő kezelésnél okkluzív kötés alkalmazása nem javasolt.

A metil-parahidroxibenzoát (E218), propil-parahidroxibenzoát (E216), cetil-alkohol és sztearil-alkohol segédanyagok allergiás reakciókat okozhatnak.

Ritkán intenzív helyi gyulladásos reakciók, így a bőr váladékozása, illetve eróziója jelentkezhet az imikimod krém mindössze néhány alkalmazása után. A helyi gyulladásos reakciók influenzaszerű tünetekkel, így rossz közérzettel, lázzal, émelygéssel, izomfájdalmakkal és rigorral járhatnak együtt, vagy ezek előzhetik meg őket. Ilyenkor a kezelés megszakítását kell mérlegelni.

Csökkent haematológiai rezervvel rendelkező betegek esetében az imikimodot elővigyázatosan kell alkalmazni (lásd a 4.8 pont).

Külső nemi szervek szemölcssei

Az előbőrön található szemölcsök imikimod krémmel történő kezelésével kapcsolatosan korlátozottak a tapasztalatok. A gyógyszerbiztonsági adatbázis a heti háromszor imikimod krémmel kezelt, és az előbőr napi higiénés kezelését elvégző nem körülmetélt férfiak köréből kevesebb, mint 100 beteg adatait tartalmazza. Egyéb vizsgálatokban, amelyekben az előbőr napi higiénés kezelését nem végezték el, két súlyos fitymaszűkületről és egy körülmetélést igénylő szűkületről számoltak be. Ezen betegcsoport kezelése ezért csak azon férfiak esetében ajánlott, akik képesek az előbőr napi higiénés kezelésének elvégzésére, és hajlandók is arra. A szűkület korai jelei közé tartozhatnak a helyi bőrreakciók (pl. erózió, kifekélyesedés, ödéma, induráció), illetve az előbőr visszahúzásának egyre nehezebbé válása. Ha ezek a panaszok fellépnek, a kezelést haladéktalanul meg kell szakítani. Jelenlegi ismereteink alapján a húgycsőben, hüvelyben, méhnyakon, végbélben, illetve végbélnyílásban található szemölcsök kezelése nem ajánlott. Az imikimod krémmel történő kezelést olyan területeken, melyeken nyílt fekélyek és sebek vannak, nem szabad elkezdni mindaddig, amíg a terület meg nem gyógyult.

A helyi bőrreakciók, úgymint bőrpír, erózió, excoriatio, hámlás és ödéma gyakoriak. Egyéb helyi reakciókról, úgymint induratióról, kifekélyesedésről, hegesedésről és hólyagokról is beszámoltak. Amennyiben elviselhetetlen bőrreakció lép fel, a krémet kímélő szappannal és vízzel történő lemosással kell eltávolítani. Az imikimod krémmel történő kezelés folytatható, miután a bőrreakció mérséklődött.

A súlyos bőrreakciók kockázata megnövekedhet, amennyiben az imikimodot az ajánlottnál magasabb dózisban alkalmazzák (lásd 4.2. pont). Mindazonáltal ritka esetekben súlyos, kezelést igénylő és/vagy időleges munkaképtelenséget okozó helyi bőrreakciókat figyeltek meg azokban a betegekben is, akik az imikimodot a használati utasítás szerint alkalmazták. Ha a reakció a húgycsőnyílásban lépett fel, az néhány nőbeteg esetében vizelési nehézséget okozott, amely egyes esetekben sürgősségi katéterezést és az érintett terület kezelését igényelte.

A külső nemi szerveken illetve perianalisan előforduló szemölcsök kezelésében az imikimod közvetlenül más bőrgyógyászati készítmény utáni alkalmazásáról nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

Szexuális együttlét előtt az imikimod krémet a bőrről le kell mosni. Az imikimod krém gyengítheti az óvszert és a pesszáriumot, ezért ezek imikimod krémmel egyidejűleg történő használata nem javasolt. A fogamzásgátlás egyéb formáit kell fontolóra venni.

Immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeknél az imikimod ismételt alkalmazása nem javasolt.

Bár korlátozott számú adat bizonyítja a szemölcsök számának csökkenését HIV-pozitív betegekben, az imikimod nem mutatkozott ugyanilyen hatékonynak a szemölcsök eltűnésének terén ebben a betegcsoportban.

Superficialis basalsejtes carcinoma

Az imikimod krém hatását még nem vizsgálták olyan basalsejtes carcinoma esetében, amikor az elváltozás a szemhéjtól, az orrtól, ajaktól, vagy a hajas fejbőr határától 1 cm-en belül helyezkedik el.

A kezelés alatt és a gyógyulásig az érintett bőrfelszín valószínűleg észrevehetően különbözik a normális bőrtől. Helyi bőrreakciók gyakoriak, azonban a reakciók erőssége a kezelés alatt általában csökken, illetve megszűnik az imikimod krém terápia felfüggesztésével. Összefüggés mutatható ki a teljes javulási arány és a helyi bőrreakciók erőssége között (pl. erythema). Ezek a lokális bőrreakciók a helyi immunválasszal lehetnek kapcsolatban. Ha a beteg állapota, vagy a lokális reakciók súlyossága indokolja a kezelésben néhány napos felfüggesztés jöhet szóba. Az imikimod krémmel történő kezelés akkor kezdhető újra, ha a bőrreakciók enyhültek.

A kezelés klinikai hatását a kezelt bőrfelület regenerációja után lehet megállapítani, a kezelés befejezését követő mintegy 12. héten.

Mivel a kezelést 24 hónappal követő hosszútávú javulási arányok adatai nem állnak rendelkezésre ezért megfelelő terápiás lehetőségeket is fontolóra kell venni a superficialis basalsejtes carcinoma esetében.

Nem áll rendelkezésre tapasztalat olyan betegek esetében akiknél az immunrendszer károsodása áll fenn.

Nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat recidív vagy korábban kezelt superficialis basalsejtes carcinomában szenvedő betegekkel kapcsolatban, ezért a már kezelt tumorok ezzel a krémmel történő terápiája nem javasolt.

Nagy kiterjedésű tumorokon (>7,25 cm²) végzett nyílt klinikai vizsgálat csökkent válaszkészséget mutatott imikimod kezelésre.

A kezelt bőrfelszín a napsugárzástól óvni kell.

Aktinikus keratosis

Az aktinikus keratosisra nem jellemző vagy malignitásra gyanús laesiók esetében biopsziát kell végezni a megfelelő kezelés megállapítása érdekében.

Az imikimod krém hatását még nem vizsgálták olyan aktinikus keratosisok esetében, amelyek a szemhéjon, az orrcimpa és a fül belsejében, az ajak területén az ajakpíron belül helyezkednek el.

Igen korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az imikimod alkalmazásával az arcon és a hajas fejbőrön kívüli lokalizációjú területeken előforduló aktinikus keratosisok kezelésére. Az alkaron és kézen előforduló aktinikus keratosisokkal rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a hatékonyságát ebben az indikációban, ezért ilyen alkalmazása nem javasolt.

Az imikimod nem javasolt kifejezett hyperkeratosisos vagy hypertrophias aktinikus keratosis laesiók kezelésére, mint amilyenek a cornu cutaneumnál fordulnak elő.

A kezelés alatt és a gyógyulásig az érintett bőrfelszín valószínűleg észrevehetően különbözik a normális bőrtől. Helyi bőrreakciók gyakoriak, azonban a reakciók erőssége a kezelés alatt általában csökken, illetve megszűnik az imikimod krémmel végzett terápia felfüggesztésével. Összefüggés mutatható ki a teljes javulási arány és a helyi bőrreakciók erőssége között (pl. erythema). Ezek a lokális bőrreakciók a helyi immunválasszal lehetnek kapcsolatban. Ha a beteg állapota, vagy a lokális reakciók súlyossága indokolja, a kezelés néhány napos felfüggesztése szóba jöhet. Az imikimod krémmel történő kezelés akkor kezdhető újra, ha a bőrreakciók enyhültek.

A kezelés időtartama sem a kihagyott adagok, sem a kezelés szüneteltetése miatt nem haladhatja meg a 4 hetet.

A kezelés klinikai hatását a kezelt bőrfelület regenerációja után lehet megállapítani, a kezelés befejezését követő mintegy 4-8 héttel.

Nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat az imikimod krém alkalmazásával kapcsolatban olyan betegek esetében akiknél az immunrendszer károsodása áll fenn.

Nincs adat olyan aktinikus keratosis ismételt kezelésére vonatkozólag, amely egy vagy két kezelési ciklus után megszűnt, és később kiújult, ezért ilyen alkalmazása nem javasolt.

Nyílt klinikai vizsgálatok adatai arra mutatnak, hogy azok az alanyok, akiknek 8-nál több aktinikus keratosis laesiójuk volt, kisebb arányban gyógyultak meg teljesen, mint akik 8-nál kevesebbel rendelkeztek.

A kezelt bőrfelszínt a napsugárzástól óvni kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Ez vonatkozik az immunszuppresszív szerekkel végzett vizsgálatokra is. A szisztémás gyógyszerekkel történő kölcsönhatásokat az imikimod krém minimális bőrön keresztüli felszívódása korlátozza.

Immunstimuláns tulajdonságai miatt az imikimod óvatosan alkalmazható immunszuppresszív gyógyszert kapó betegeknél (lásd 4.4 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

Az imikimoddal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok.

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3).

Terhes nőknek csak gondos mérlegelést követően rendelhető.

Mivel a helyileg alkalmazott egyszeri és többszöri adag után az imikimodnak nincs kimutatható koncentrációja (>5 ng/ml) a szérumban, nem tudunk kifejezett tanácsot adni arra vonatkozóan, hogy használják-e szoptató anyák.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásával kapcsolatosan nem végeztek vizsgálatokat.

A 4.8 pontban felsorolt nemkívánatos hatásokból eredően valószínűtlen, hogy a kezelésnek bármilyen hatása lenne a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a) Általános leírás:

Külső genitáliák:

Néhány alapvizsgálatban, amelyben a szert hetente háromszor adták, a leggyakrabban jelentkező mellékhatások az imikimod kezeléshez igazoltan vagy nagy valószínűséggel kapcsolódó helyi reakciók voltak a kezelt szemölcs területén (az imikimoddal kezelt betegek 33,7%-ában) Néhány szisztémás mellékhatásról, fejfájásról (3,7%), influenza-szerű tünetekről (1,1%) és myalgiairól (1,5%) is beszámoltak.

Az alábbiakban 2292 nyílt, vagy placebo kontrollált klinikai vizsgálatban imikimod krémmel kezelt betegek által jelentett mellékhatás összefoglalóját ismertetjük., A mellékhatások legalábbis lehetséges ok-okozati összefüggést mutattak az imikimoddal végzett kezeléssel.

Superficialis basalsejtes carcinoma:

A heti ötször alkalmazott kezeléssel végzett vizsgálat során a betegek 58%-a tapasztalt legalább egy alkalommal mellékhatást. A leggyakoribb jelzett mellékhatások az imikimod kezeléshez valószínűleg vagy lehetséges módon kapcsolható helyi reakciók voltak 28,1%-ban. Néhány szisztémás mellékhatás is jelentkezett, beleértve a hátfájást (1,1%), és az influenza-szerű tüneteket (0,5%) is.

Az alábbiakban 185, placebo kontrollált III-as fázisú vizsgálatban, imikimod krémmel kezelt superficialis basalsejtes carcinomában szenvedő betegek által jelentett mellékhatás összefoglalóját ismertetjük. A mellékhatások legalábbis lehetséges ok-okozati összefüggést mutattak az imikimod krémmel végzett kezeléssel.

Aktinikus keratosis

Néhány alapvizsgálatban, amelyben a szert hetente háromszor adták legfeljebb 2 alkalommal 4 héten keresztül, az imikimoddal kezelt betegek 56%-a jelentett legalább egy mellékhatást. A leggyakrabban jelentkező mellékhatások az imikimod-kezeléshez igazoltan vagy nagy valószínűséggel kapcsolódó helyi reakciók voltak (az imikimoddal kezelt betegek 22%-ában). Néhány szisztémás mellékhatásról, többek között myalgiairól (2%), is beszámoltak az imikimoddal kezelt betegek.

Az alábbiakban 252 vivőanyag kontrollált III fázisú klinikai vizsgálatban imikimod krémmel kezelt aktinikus keratosisban szenvedő betegek által jelentett mellékhatás összefoglalása kerül ismertetésre. A mellékhatások legalábbis lehetséges ok-okozati összefüggést mutattak az imikimoddal végzett kezeléssel.

b) A mellékhatásokat összefoglaló táblázat:

A gyakorisági definíciók: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). A klinikai vizsgálatokban előforduló ennél kisebb gyakoriságot a táblázat nem tartalmazza.

	Külső genitáliák szemölcssei (3x hetente 16 hétig) N = 2292	Superficialis basalsejtes carcinoma (5x hetente, 6 hétig) N = 185	Aktinikus keratosis (3x hetente, 4 vagy 8 hétig) N = 252
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések :			
fertőzés	gyakori	gyakori	nem gyakori
pustulák		gyakori	nem gyakori
Herpes simplex	nem gyakori		
genitalis candidiasis	nem gyakori		
vaginitis	nem gyakori		
bacterialis fertőzés	nem gyakori		
gombafertőzés	nem gyakori		
felső légúti fertőzés	nem gyakori		
vulvitis	nem gyakori		
rhinitis			nem gyakori
influenza			nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek:			
lymphadenopathia	nem gyakori	gyakori	nem gyakori
Anyagszere- és táplálkozási betegségek :			
anorexia	nem gyakori		gyakori
Pszichés zavarok :			
insomnia	nem gyakori		
depressio	nem gyakori		nem gyakori
irritabilitás		nem gyakori	
Idegrendszeri betegségek:			

fejfájás	gyakori		
paraesthesia	nem gyakori		
szédülés	nem gyakori		
migraine	nem gyakori		
somnolentia	nem gyakori		
Szembetegségek:			
conjunctivitis irritatio			nem gyakori
szemhéjduzzanat			nem gyakori
A fül és a labirintus betegségei :			
tinnitus	nem gyakori		
Érrendszeri betegségek :			
flush	nem gyakori		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek :			
pharyngitis	nem gyakori		
rhinitis	nem gyakori		
orrdugulás			nem gyakori
Pharyngo-laryngealis fájdalom			nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek :			
hányinger	gyakori	nem gyakori	gyakori
hasi fájdalom	nem gyakori		
hasmenés	nem gyakori		nem gyakori
hányás	nem gyakori		
rectalis zavarok	nem gyakori		
végbélfájdalom	nem gyakori		
szájszárazság		nem gyakori	
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei :			
pruritus	nem gyakori		
dermatitis	nem gyakori	nem gyakori	
folliculitis	nem gyakori		
erythemás kiütés	nem gyakori		
ekzema	nem gyakori		
kiütés	nem gyakori		
fokozott izzadás	nem gyakori		
urticaria	nem gyakori		
aktinikus keratosis			nem gyakori
erythema			nem gyakori
arcoedema			nem gyakori
bőrfekély			nem gyakori
Vázizom és kötőszöveti betegségek:			
myalgia	gyakori		gyakori
arthralgia	nem gyakori		gyakori
hátfájás	nem gyakori	gyakori	
végtagfájdalom			nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek:			
dysuria	nem gyakori		
A reproduktív rendszer és az emlő betegségei :			
férfi nemi szerv fájdalma	nem gyakori		
penis működési zavara	nem gyakori		

dyspareunia	nem gyakori		
erectilis dysfunctio	nem gyakori		
uterovaginalis prolapsus	nem gyakori		
hüvelyi fájdalom	nem gyakori		
atrophiás vaginitis	nem gyakori		
vulva eltérései	nem gyakori		
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók :			
viszketés a kezelés helyén	nagyon gyakori	nagyon gyakori	nagyon gyakori
fájdalom a kezelés helyén	nagyon gyakori	gyakori	gyakori
égő érzés a kezelés helyén	gyakori	gyakori	gyakori
irritatio a kezelés helyén	gyakori	gyakori	gyakori
erythema a kezelés helyén		gyakori	gyakori
helyi reakció			gyakori
vérzés a kezelés helyén		gyakori	nem gyakori
papulák a gyulladás helyén		gyakori	nem gyakori
paraesthesia a gyulladás helyén		gyakori	nem gyakori
kiütés a kezelés helyén		gyakori	
émelygés	gyakori		gyakori
láz	nem gyakori		nem gyakori
Influenza-szerű megbetegedés	nem gyakori	nem gyakori	
fájdalom	nem gyakori		
asthenia	nem gyakori		nem gyakori
rossz közérzet	nem gyakori		
borzongás	nem gyakori		nem gyakori
dermatitis a kezelés helyén			nem gyakori
váladékozás a kezelés helyén		nem gyakori	nem gyakori
hyperaesthesia a kezelés helyén			nem gyakori
gyulladás a kezelés helyén		nem gyakori	
oedema a gyulladás helyén		nem gyakori	nem gyakori
kirepedés a kezelés helyén		nem gyakori	nem gyakori
heg a kezelés helyén			nem gyakori
bőrkárosodás a kezelés helyén		nem gyakori	
vezikulák a kezelés helyén		nem gyakori	nem gyakori
duzzadás a kezelés helyén		nem gyakori	nem gyakori
fekély a kezelés helyén			nem gyakori
vezikulák a kezelés helyén		nem gyakori	nem gyakori
melegségérzés a kezelés helyén			nem gyakori
lethargia		nem gyakori	
diszkomfort			nem gyakori
gyulladás			nem gyakori

c) Gyakran jelentkező mellékhatások:

Külső nemi szervek:

A placebo kontrollált vizsgálatokban résztvevő vizsgálokat kérték meg arra, hogy a vizsgálatok során jelentkező klinikai tüneteket (bőrreakciók) értékeljék. A vizsgálatok során jelentkező klinikai tünetek értékelése azt mutatta, hogy a helyi bőrreakciók, beleértve az erythemát (61%), erosiót (30%), excoriatiót, réteges leválást, lehámlást (23%) és az oedemát (14%), gyakoriak az imikimod krémmel heti háromszor végzett placebo kontrollált klinikai vizsgálatokban (lásd 4.4 pont). A helyi bőrreakciók, mint például az erythema, valószínűleg az imikimod krém farmakológiai hatásának következményeként jelentkeznek.

Távoli bőrreakciókat, leginkább erythemát (44%) ugyancsak leírtak a placebo kontrollált klinikai vizsgálatokban. Ezek a reakciók olyan, nem szemölcsös helyen jelentkeztek, melyek kapcsolatba kerülhettek az imikimod krémmel. A legtöbb bőrreakció súlyosságát tekintve enyhétől a közepsúlyosig terjedt és a kezelés befejezését követő két héten belül elmúlt. Ugyanakkor ezek a reakciók néhány esetben súlyosak voltak, és kezelést igényeltek vagy cselekvőképzetlenséget okoztak. Nagyon ritka esetekben súlyos reakciók jelentkeztek a húgycsőnyílás területén, melyek nőknél dysuriához vezettek (lásd 4.4. pontot).

Superficialis basalsejtes carcinoma:

A placebo kontrollált vizsgálatokban résztvevő vizsgálokat kérték meg arra, hogy a vizsgálatok során jelentkező klinikai tüneteket (bőrreakciók) értékeljék. A vizsgálatok során jelentkező klinikai tünetek értékelése azt mutatta, hogy a helyi bőrreakciók, mint a súlyos erythema (31%), súlyos erosiók (13%) és súlyos kirepedés és hegesedés (19%) nagyon gyakoriak az imikimod krémmel heti ötször végzett placebo kontrollált klinikai vizsgálatokban. A helyi bőrreakciók, mint például az erythema, valószínűleg az imikimod krém farmakológiai hatásának következményeként jelentkeznek. Imikimod krémmel végzett kezelés során a bőr fertőzései voltak megfigyelhetők. Habár súlyos következményt ezek nem okoztak a fertőzés lehetőségét a sérült bőrön mindig figyelembe kell venni.

Aktinikus keratosis

A hetente háromszor, 4-8 héten át alkalmazott imikimod krém klinikai vizsgálataiban az alkalmazás helyén leggyakrabban kialakuló reakciók a célterület viszketése (14%) és a célterületen jelentkező égő érzés (5%) voltak. A súlyos erythema (24%), valamint a súlyos hegesedés és pörkösödés (20%) nagyon gyakoriak voltak. A helyi bőrreakciók, mint például az erythema, valószínűleg az imikimod krém farmakológiai hatásának következményeként jelentkeznek. Lásd a 4.2 és 4.4 pontokat a szüneteltetési időszakokról.

Imikimod krémmel végzett kezelés során a bőr fertőzései voltak megfigyelhetők. Habár súlyos következményt ezek nem okoztak, a fertőzés lehetőségét a sérült bőrön mindig figyelembe kell venni.

d) Minden indikációban előforduló mellékhatások:

Megfigyelték az imikimod krém használatát követő lokalizált hypopigmentációt és hyperpigmentációt. Az utánkövetés adatok arra utalnak, hogy ezek a bőrszín-változások egyes betegeknél maradandóak lehetnek. Százhatvankét beteg utánkövetés vizsgálati jelentésében 5 évvel az sBCC kezelést követően a betegek 37%-ában enyhe és a betegek 6%-ában közepes fokú hypopigmentációt figyeltek meg, a betegek 56%-a hypopigmentáció mentes volt; hyperpigmentációt nem jelentettek.

Az imikimod aktinikus keratosisban való alkalmazását vizsgáló klinikai vizsgálatokban alopecia 0,4%-os (5/1214) gyakoriságát állapították meg a kezelés helyén és a környező területeken. Superficialis basalsejtes carcinoma és a külső nemi szerveken előforduló szemölcsök kezelése alatt megjelenő alopecia gyanúját jelentették a forgalomba hozatal után

A haemoglobinszint, a fehérvérsejtszám, az abszolút neutrophil és thrombocytaszám csökkenése volt megfigyelhető a klinikai vizsgálatokban. Ezek a csökkenések nem jelentenek klinikailag szignifikáns hatást normális haematológiai háttérrel rendelkező betegeknél. Csökkent haematológiai értékeket mutató betegeket a klinikai vizsgálatokban nem tanulmányoztak. A haematológiai paraméterek orvosi

beavatkozást igénylő csökkenéséről számoltak be a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján. A forgalomba hozatal után a májenzim értékek emelkedéséről is beszámoltak.

Ritkán az autoimmun kórállapotok rosszabbodásáról számoltak be.

Távoli dermatológiai mellékhatások ritka eseteit, beleértve az erythema multiforme-t, jelentették klinikai vizsgálatokból. A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján jelentett súlyos bőrreakciók között erythema multiforme, Stevens Johnson szindróma és cutan lupus erythematosus fordult elő.

4.9 Túladagolás

Helyi alkalmazás esetén az imikimod krém szisztémás túladagolása valószínűtlen a minimális percutan felszívódás miatt. Nyulakon végzett vizsgálatok 5 g/ttkg-nál nagyobb dermalis letális dózist mutattak ki. Az imikimod krém folyamatos dermalis túladagolása súlyos helyi bőrreakciókat eredményezhet.

Véletlen lenyelést követően hányinger, hányás, fejfájás, myalgia és láz léphet fel 200 mg imikimod egyszeri adagja után, amely körülbelül 16 tasak tartalmának felel meg. A klinikailag legsúlyosabb mellékhatás, amelyről ≥ 200 mg többszöri orális dózis alkalmazását követően számoltak be, a hypotensio volt, amely orális vagy intravénás folyadékbevitellel megoldódott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Kemoterapeutikumok helyi használatra, antivirális szerek: ATC kód: D06BB10.

Az imikimod immunválaszt módosító szer. A telíthető kötődéssel kapcsolatos vizsgálatok felvetik, hogy a reagáló immunsejteken egy membránreceptor létezik az imikimod számára. Az imikimodnak nincs közvetlen antivirális hatása. Állatkísérletes modellekben az imikimod hatékony vírusfertőzések ellen, és tumorelles ágensként viselkedik főként az alfa-interferon és egyéb citokinek indukciója útján. Az imikimod krém genitális szemölcsre történő felvitelét követő alfa-interferon és egyéb citokin indukciót klinikai vizsgálatok is kimutatták. Az alfa interferon és más citokinek szisztémás szintjének emelkedése az imikimod lokális alkalmazását követően farmakokinetikai vizsgálatokkal igazolt.

Külső nemiszervek szemölcssei:

Klinikai hatásosság:

3 kulcsfontosságú fázis III. pivotal hatékonysági vizsgálat eredményei kimutatták, hogy a tizenhat héten át történő imikimod kezelés szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a vivőanyaggal történő kezelés, amit a kezelt szemölcsök teljes eltűnése alapján mértek.

119 imikimoddal kezelt nőbetegben együttesen a szemölcsök teljes eltűnésének aránya 60% volt, a 105 vivőanyaggal kezelt beteg 20%-os arányával összehasonlítva (az aránykülönbség KI-a 95%: 20% 61%-hoz képest, $p < 0,001$). Azon imikimoddal kezelt betegeknel, akik szemölcsseik teljes eltűnését érték el, az eltűnés idejének átlaga 8 hét volt.

157 imikimoddal kezelt férfibetegben együttesen a szemölcsök teljes eltűnésének aránya 23% volt, a 161 vivőanyaggal kezelt beteg 5%-os arányával összehasonlítva (az aránykülönbség KI-a 95%: 3% 36%-hoz képest, $p < 0,001$). Azon imikimoddal kezelt betegeknel, akik szemölcsseik teljes eltűnését érték el, az eltűnés idejének átlaga 12 hét volt.

Superficialis basalsejtes carcinoma:

Klinikai hatásosság:

Az imikimod hatásosságát 6 hétig tartó, heti 5 alkalommal történő alkalmazás, kettős vak, vivőanyag kontrollált klinikai vizsgálatban tanulmányozták. A vizsgált daganat típus a hisztológiailag igazolt, egyszeres primer superficialis basalsejtes carcinoma volt minimum 0,5 cm² felülettel és maximum 2 cm átmérővel. A szem, az orr, a száj, a fül valamint a hajas fejbőr határától mért 1 cm távolságon belüli tumorokat kizárták a vizsgálatból.

Ezen két vizsgálat összesített analysise a betegek 82%-ban mutatott hisztológiai javulást (152/185). Amikor a klinikai meghatározást is bevonták az analysisbe, a javulás ezt az összetett végpontot figyelembe véve a betegek 75 %-ánál (139/185) volt megfigyelhető. Ezek az eredmények statisztikailag szignifikánsak ($p < 0,001$) a vivőanyagcsoporttal összehasonlítva: 3% (6/179) illetve 2% (3/179).

Szignifikáns összefüggés volt észlelhető a lokális bőrreakciók intenzitása (pl erythema) és a kezelés időtartama valamint a basalsejtes carcinoma teljes eltűnése között.

A hosszútávú, nyílt, nem kontrollált vizsgálatok ötéves adatai a kezdettől kezelésben részesülő vizsgálati alanyok körülbelül 77,9%-ánál [CI 95% (71,9%, 83,8%)] klinikai javulást mutatott, és a javulás 60 hónapon keresztül fennállt.

Aktinikus keratosis

Klinikai hatásosság:

A heti 3 alkalommal alkalmazott imikimod hatásosságát egyszeri vagy kétszer 4 hétig tartó kúrák során - amelyeket 4 hetes kezelésmentes periódussal szakítottak meg -, két kettős-vak, vivőanyag kontrollált klinikai vizsgálatban tanulmányozták. A betegek klinikailag jellemző, látható, különálló, nem hyperkeratotikus, nem hypertrophias aktinikus keratosis laesiokkal rendelkeztek a kopaszodó fejbőrön vagy az arcon, egy 25 cm²-es, összefüggő kezelési területen. 4-8 aktinikus keratosis laesiot kezeltek. A teljes gyógyulási arány (placebo esetekkel csökkentett imikimod esetek) a kombinált vizsgálatokból 46,1 % (CI 39,0%, 53,1%) volt.

Két kombinált megfigyelés vizsgálat egyéves adatai 27%-os (35/128 beteg) kiújulási arányt jeleztek azoknál a betegeknél, akik klinikailag teljesen gyógyultnak minősültek egy vagy két kúra után. Az egyes laesio kiújulási aránya 5,6% (41/737) volt. A vivőanyag esetében az ennek megfelelő kiújulási arány 47% (8/17 beteg) és 7,5% (6/80 laesio) volt. A pikkelysejtes bőrrákká fejlődés aránya 1,6% (2/128 beteg) volt.

Nincsenek adatok az egy éven túli kiújulás és progresszió arányairól.

Gyermekgyógyászati betegek

Az elfogadott indikációk, a külső nemi szervek szemölcssei, az aktinikus keratosis és a superficialis basalsejtes carcinoma olyan kórképek, amelyek gyermekpopulációban általában nem fordulnak elő, ezért nem vizsgálták.

Az Aldara krém hatásosságát négy randomizált, vivőanyag-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták molluscum contagiosumban szenvedő 2-15 éves gyermekeken (imikimod: n = 576, vivőanyag: n = 313). Ezek a vizsgálatok nem bizonyították az imikimod hatásosságát egyik vizsgált adagolási rend esetében sem (hetente 3-szor \leq 16 hétig és hetente 7-szer \leq 8 hétig).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Külső nemiszervek szemölcssei, superficialis basalsejtes carcinoma és aktinikus keratosis:

A helyileg alkalmazott, radioaktívan jelzett imikimod egyszeri dózisének kevesebb, mint 0,9%-a szívódott fel a bőrön keresztül humán alanyokban. A gyógyszer azon kis mennyisége, amely

felszívódott a szisztémás keringésbe, azonnal kiválasztódott átlagosan körülbelül 3 : 1 arányban a vizelettel és a széklettel. Egyszeri vagy többszöri helyileg alkalmazott adagok után nem észleltek kimutatható gyógyszerkoncentrációt (>5 ng/ml) a szérumban.

A szisztémás expozíciót (percutan penetrációt) az imikimodból származó szén-14 [¹⁴C] vizeletben és székletben történő megjelenése alapján számolták.

Az imikimod 5%-os krém minimális, bőrön keresztüli szisztémás felszívódása volt megfigyelhető 58 aktinikus keratosisban szenvedő betegnél heti 3-szor alkalmazott, 16 hétig tartó kezelés során. A percutan felszívódás kiterjedése nem változott a vizsgálatban adott első és utolsó adagok között. A szérumban mért csúcs gyógyszerkoncentráció a 16. hét végén 9 és 12 óra között 0,1, 0,2 és 1,6 ng/ml volt az arcon- (12,5mg, egyszer használatos tasak), a fejbőrön- (25mg, 2 tasak) illetve kézen/karon (75mg, 6 tasak) történt alkalmazáskor. Az alkalmazási felszín területe nem volt kontrollálva a fejbőr és a kéz/kar csoportokban. Dózis arányosságot nem figyeltek meg. Látszólagos felezési időt számoltak, ami mintegy 10-szer nagyobb volt, mint a 2 órás felezési idő, amit egy korábbi vizsgálatban subcutan adagolás után észleltek, ami felveti annak lehetőségét, hogy a gyógyszer hosszasan visszamarad a bőrben. Avizeletből történő visszaszívódás kevesebb, mint a 16. héten alkalmazott dózis 0,6%-a, ezeknél a betegeknél.

Gyermekgyógyászati betegek

Az imikimod farmakokinetikai tulajdonságait egyszeri és többszöri helyi alkalmazás után molluscum contagiosumban (MC) szenvedő gyermekeken tanulmányozták. A szisztémás expozíciós adatok alapján az imikimod felszívódásának mértéke – a 6-12 éves gyermekek MC-os bőrléziójának helyi kezelését követően – alacsony volt és hasonló mértékű, mint az egészséges illetve aktinikus keratosisban vagy superficiális basalsejtes carcinomában szenvedő felnőtteknél. Fiatalabb betegeknél (2-5 év) – a C_{max}-értékek alapján – a felszívódás mértéke magasabb volt, mint felnőtteknél.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A hagyományos - farmakológiai biztonságossági, mutagenitási és teratogenitási - nem-klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Négy hónapig tartó, patkányokon végzett dermalis toxicitási vizsgálatok során 0,5 és 2,5 mg/kg esetén szignifikánsan alacsonyabb testsúlyt és megnövekedett súlyú lépet figyeltek meg; négy hónapig tartó, egereken végzett dermalis vizsgálatok során hasonló hatást nem észleltek. Különösen nagyobb dózisoknál fellépő helyi bőrirritációt mindkét fajban megfigyeltek.

Két évig tartó, egereken folytatott karcinogenitási vizsgálatokban a hetente három napon bőrön történt alkalmazással nem lehetett tumort előidézni az alkalmazás helyén. Azonban a hepatocelluláris daganatok incidenciája a kezelt állatok között nagyobb volt, mint a kontrollnál. Ennek hatásmechanizmusa nem ismert, de mivel az imikimod szisztémásan kevéssé szívódik fel az emberi bőrről és nem mutagén, az ember számára a szisztémás expozícióból eredő bármiféle kockázat kicsinek tűnik. Továbbá sehol nem találtak tumorokat egy 2 éves, patkányokkal folytatott karcinogenitási vizsgálat során, ahol az adagolás szájon át történt.

Photokarcinogenitás bioassay-vel vizsgálták az imikimod krémet albino, szőrtelen egereken, melyeket mesterséges ultraibolya sugárzásnak (UVR) tettek ki. Az állatokat hetente háromszor kezelték imikimod krémmel, és a hét 5 napján 40 hétig irradiálták őket. Az egereket a teljes 52 hetes időtartam fennmaradó 12 hetében is életben tartották. Az alacsony UVR kontroll csoporttal összehasonlítva korábban és nagyobb számban alakult ki daganat a vivőanyaggal kezelt csoportban. Ennek emberekre vonatkozó jelentősége ismeretlen. Az imikimod krém helyi alkalmazása összehasonlítva a vivőanyagot kapó csoporttal, semmilyen dózisban nem eredményezi tumor kialakulását.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

izosztearinsav
benzil-alkohol
cetil-alkohol
sztearil-alkohol
fehér vazelin
poliszorbát 60
szorbitán-sztearát
glicerin
metil-parahidroxibenzoát (E218)
propil-parahidroxibenzoát (E216)
xantán gumi
tisztított víz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A tasak tartalmát felbontás után nem szabad újra felhasználni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

12 vagy 24 darab, egyenként 250 mg krémet tartalmazó egyszerhasználatos poliészter/alumínium tasak, faltkartonban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Meda AB
Pipers väg 2
170 73 Solna
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/98/080/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998/09/18

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2008/09/03

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA