

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aldara 5% κρέμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 12,5 mg imiquimod σε 250 mg κρέμας (5%)
Τα 100 mg κρέμας περιέχουν 5 mg imiquimod.

Έκδοχα:

παραυδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)
παραυδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216)
κητυλική αλκοόλη
στεατυλική αλκοόλη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα

Λευκή έως υποκίτρινη κρέμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η κρέμα imiquimod ενδείκνυται για την τοπική θεραπεία των:

Κονδυλωμάτων των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και εξωτερικών περιπρωκτικών κονδυλωμάτων (οξυτενή κονδυλώματα) σε ενήλικες

Μικρών καρκινωμάτων των επιφανειακών βασικών κυττάρων (sBCCs) σε ενήλικες

Κλινικά τυπικών ακτινικών κερατώσεων (AKs) χωρίς υπερκεράτωση και χωρίς υπερτροφία, στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής ανοσοεπαρκών ενηλίκων ασθενών, όταν το μέγεθος ή ο αριθμός των βλαβών περιορίζει την αποτελεσματικότητα και/ή την αποδεκτικότητα της κρυοθεραπείας και τα άλλα τοπικά θεραπευτικά μέσα αντενδείκνυνται ή είναι λιγότερο κατάλληλα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συχνότητα εφαρμογής καθώς και η διάρκεια της θεραπείας με κρέμα imiquimod διαφέρουν ανάλογα με την ένδειξη.

Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων σε ενήλικες:

Η κρέμα imiquimod θα πρέπει να εφαρμόζεται 3 φορές την εβδομάδα (παράδειγμα: κάθε Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή ή κάθε Τρίτη, Πέμπτη και Σάββατο) πριν από τη συνηθισμένη ώρα κατάκλισης και θα πρέπει να παραμένει στο δέρμα για 6 έως 10 ώρες. Η θεραπευτική αγωγή με κρέμα imiquimod θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξάλειψη των περιπρωκτικών οξυτενών κονδυλωμάτων, ή αυτών των γεννητικών οργάνων, για μια μέγιστη περίοδο 16 εβδομάδων ανά επεισόδιο κονδυλωμάτων.

Για την ποσότητα που πρέπει να εφαρμοστεί, βλ. 4.2 Τρόπος Χορήγησης.

Καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων σε ενήλικες:

Εφαρμόστε κρέμα imiquimod για 6 εβδομάδες, 5 φορές την εβδομάδα (παράδειγμα: Δευτέρα έως Παρασκευή) πριν από τις συνηθισμένες ώρες κατάκλισης και αφήστε την να παραμείνει στο δέρμα για 8 ώρες περίπου.

Για την ποσότητα που πρέπει να εφαρμοστεί, βλ.4.2 Τρόπος Χορήγησης.

Ακτινική κεράτωση σε ενήλικες

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει και να ελέγχεται από ιατρό. Η κρέμα imiquimod θα πρέπει να εφαρμόζεται 3 φορές την εβδομάδα (παράδειγμα: Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή) για τέσσερις εβδομάδες, πριν από τις συνηθισμένες ώρες κατάκλισης και να παραμείνει στο δέρμα για περίπου 8 ώρες. Επαρκής ποσότητα κρέμας θα πρέπει να εφαρμόζεται για την κάλυψη της υπό θεραπεία περιοχής. Μετά από περίοδο 4 εβδομάδων χωρίς θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται ο βαθμός κάθαρσης των ακτινικών κερατώσεων. Εάν υπάρχουν ακόμη αλλοιώσεις στην περιοχή, η θεραπεία θα πρέπει να επαναληφθεί για ακόμη τέσσερις εβδομάδες.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι ένας φακελλίσκος. Η μέγιστη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 8 εβδομάδες.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας εάν εμφανιστούν έντονες τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.4) ή εάν εμφανιστεί μόλυνση στην υπό θεραπεία περιοχή. Στη δεύτερη περίπτωση θα πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για την αντιμετώπισή της. Κάθε περίοδος θεραπείας δεν θα πρέπει να παρατείνεται πέραν των 4 εβδομάδων λόγω παράλειψης κάποιων εφαρμογών ή περιόδων ανάπαυλας.

Εάν οι υπό θεραπεία αλλοιώσεις εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση κατά την επαναληπτική εξέταση στις 4-8 εβδομάδες μετά τη δεύτερη θεραπευτική περίοδο, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί διαφορετική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πληροφορίες που ισχύουν για όλες τις ενδείξεις:

Αν μια δόση παραληφθεί, ο ασθενής θα πρέπει να εφαρμόσει την κρέμα όσο πιο σύντομα το θυμηθεί και στη συνέχεια πρέπει να συνεχίσει το τακτικό του πρόγραμμα δοσολογίας. Εντούτοις, η κρέμα δεν πρέπει να εφαρμόζεται περισσότερες από μία φορές τη μέρα.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Δε συνιστάται η χρήση στους παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της imiquimod σε παιδιά και εφήβους στις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Το Aldara δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά με μολυσματική τέρμινθο (*molluscum contagiosum*) λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας στην ένδειξη αυτή (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων:

Πρέπει να εφαρμόζεται ένα λεπτό στρώμα κρέμας imiquimod και να γίνεται επάλειψη στην καθαρή επιφάνεια του κονδυλώματος μέχρι να απορροφηθεί εντελώς η κρέμα. Εφαρμόστε μόνο σε περιοχές που έχουν μολυνθεί και αποφύγετε την εφαρμογή της σε εσωτερικές επιφάνειες.

Η κρέμα imiquimod πρέπει να εφαρμόζεται πριν από τις συνηθισμένες ώρες κατάκλισης. Κατά τη διάρκεια των 6 έως 10 ωρών θεραπείας, πρέπει να αποφεύγεται το ντους ή το μπάνιο. Μετά το πέρας του διαστήματος αυτού, είναι απαραίτητο να αφαιρείται η κρέμα imiquimod με ουδέτερο σαπούνι και νερό. Η χρήση υπερβολικής ποσότητας κρέμας ή η παρατεταμένη εφαρμογή στο δέρμα ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρό ερεθισμό στην περιοχή εφαρμογής (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 4.9). Ένας φακελλίσκος της μιας χρήσης είναι αρκετός για να καλύψει ένα κονδυλώμα επιφάνειας 20 cm²

(περίπου 3 τετραγωνικών ιντσών). Οι φακελλίσκοι δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται εφόσον έχουν ανοιχθεί. Τα χέρια πρέπει να πλένονται προσεκτικά πριν και μετά την εφαρμογή της κρέμας. Οι άνδρες που δεν έχουν υποβληθεί σε περιτομή και υποβάλλονται σε θεραπεία για κονδυλώματα κάτω από την ακροποσθία πρέπει να τραβούν την ακροποσθία προς τα πίσω και να πλένουν την περιοχή κάτω απ'αυτή κάθε μέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων:

Πριν την εφαρμογή κρέμας imiquimod, οι ασθενείς θα πρέπει να πλένουν την υπό θεραπεία περιοχή με ουδέτερο σαπούνι και νερό και να τη στεγνώνουν προσεκτικά. Για την κάλυψη της υπό θεραπεία περιοχής θα πρέπει να εφαρμόζεται επαρκής ποσότητα κρέμας, η οποία πρέπει να καλύπτει ένα εκατοστό του δέρματος γύρω από τον όγκο. Η κρέμα θα πρέπει να εφαρμόζεται με ελαφρό μασάζ στην υπό θεραπεία περιοχή έως ότου απορροφηθεί. Η κρέμα θα πρέπει να εφαρμόζεται πριν από τις συνηθισμένες ώρες κατάκλισης και να παραμένει στο δέρμα για 8 ώρες περίπου. Κατά το διάστημα αυτό, θα πρέπει να αποφεύγονται το ντους και το μπάνιο. Μετά το πέρας του διαστήματος αυτού, είναι απαραίτητο να αφαιρείται η κρέμα imiquimod με ουδέτερο σαπούνι και νερό.

Οι φακελλίσκοι δεν θα πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται εφόσον έχουν ανοιχθεί. Τα χέρια θα πρέπει να πλένονται προσεκτικά πριν και μετά την εφαρμογή της κρέμας.

Η αντίδραση του υποβαλλόμενου σε θεραπεία όγκου στην κρέμα imiquimod θα πρέπει να αξιολογείται 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Αν ο υποβαλλόμενος σε θεραπεία όγκος παρουσιάσει ελλιπή ανταπόκριση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί διαφορετική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μπορεί να ακολουθήσει περίοδος ανάπαυσης αρκετών ημερών (βλέπε παράγραφο 4.4) σε περίπτωση που η τοπική δερματική αντίδραση στην κρέμα imiquimod προκαλεί υπερβολική δυσφορία στον ασθενή ή σε περίπτωση που παρατηρηθεί μόλυνση στην υπό θεραπεία περιοχή. Στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να ληφθούν άλλα κατάλληλα μέτρα.

Ακτινική κεράτωση:

Πριν την εφαρμογή της κρέμας imiquimod, οι ασθενείς θα πρέπει να πλένουν την υπό θεραπεία περιοχή με ουδέτερο σαπούνι και νερό και να τη στεγνώνουν προσεκτικά. Επαρκής ποσότητα κρέμας θα πρέπει να εφαρμόζεται για την κάλυψη της υπό θεραπεία περιοχής. Η κρέμα θα πρέπει να εφαρμόζεται με ελαφρό μασάζ στην υπό θεραπεία περιοχή έως ότου απορροφηθεί. Η κρέμα θα πρέπει να εφαρμόζεται πριν από τις συνηθισμένες ώρες κατάκλισης και να παραμένει στο δέρμα για 8 ώρες περίπου. Κατά το διάστημα αυτό, θα πρέπει να αποφεύγονται το ντους και το μπάνιο. Μετά το πέρας του διαστήματος αυτού, είναι απαραίτητο να αφαιρείται η κρέμα imiquimod με ουδέτερο σαπούνι και νερό. Οι φακελλίσκοι δεν θα πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται εφόσον έχουν ανοιχθεί. Τα χέρια θα πρέπει να πλένονται προσεκτικά πριν και μετά την εφαρμογή της κρέμας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων, καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων και ακτινική κεράτωση:

Αποφύγετε την επαφή με τα μάτια, χείλη και ρουθούνια

Η κρέμα imiquimod μπορεί να επιδεινώσει τις φλεγμονώδεις συνθήκες του δέρματος.

Η κρέμα imiquimod θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν προχωρήσει σε μεταμόσχευση οργάνων (αναφορά στην παράγραφο 4.5). Σημασία θα πρέπει να δίνεται στη σχέση

οφέλους από τη θεραπεία με κρέμα imiquimod / κινδύνου με πιθανότητα απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου ή μόσχευμα-έναντι-νόσου του ξενιστή.

Δεν συνιστάται η χρήση της κρέμας imiquimod μέχρι να επουλωθεί το δέρμα μετά από οποιαδήποτε προηγούμενη θεραπεία με φάρμακα ή χειρουργική επέμβαση. Η εφαρμογή σε δέρμα με λύση της συνεχείας του μπορεί να προκαλέσει αυξημένη συστηματική απορρόφηση της imiquimod, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.8 και 4.9)

Δεν συνιστάται η επίδεση της πάσχουσας περιοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κρέμα imiquimod.

Τα έκδοχα παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218), παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216), κητυλική αλκοόλη και στεατυλική αλκοόλη πιθανόν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Σπανίως μετά από λίγες μόνο εφαρμογές της κρέμας imiquimod μπορεί να εμφανισθούν έντονες τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων εφίδρωσης ή ξηρότητας του δέρματος. Οι τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις μπορεί να συνοδεύονται ή να προηγούνται συμπτώματα γρίπης συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως αδιαθεσία, πυρετός, ναυτία, μυαλγία και ρίγη. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της δοσολογίας.

Η imiquimod θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή από ασθενείς με μειωμένο αιματολογικό απόθεμα (αναφορά στην παράγραφο 4.8 δ).

Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων:

Η εμπειρία από τη χρήση της κρέμας imiquimod για τη θεραπεία ανδρών με κονδυλώματα ακροποσθίας είναι περιορισμένη. Η βάση δεδομένων ασφαλείας σε ό,τι αφορά στη θεραπεία ανδρών που δεν έχουν υποβληθεί σε περιτομή με κρέμα imiquimod τρεις φορές την εβδομάδα και εφαρμόζουν μια καθημερινή ρουτίνα υγιεινής στην περιοχή αυτή είναι μικρότερη από 100 ασθενείς. Σε άλλες μελέτες στις οποίες δεν ακολουθήθηκε καθημερινή ρουτίνα υγιεινής της ακροποσθίας υπήρξαν δύο περιπτώσεις βαριάς φίμωσης και μία περίπτωση στένωσης που οδήγησε σε περιτομή. Επομένως, η θεραπεία σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών συνιστάται μόνο στους άνδρες που είναι σε θέση ή επιθυμούν να ακολουθήσουν την καθημερινή ρουτίνα υγιεινής της ακροποσθίας. Οι πρώιμες ενδείξεις στένωσης μπορεί να περιλαμβάνουν τοπικές αντιδράσεις (π.χ. διάβρωση, εξέλκωση, οίδημα, σκλήρυνση) ή αυξανόμενη δυσκολία τραβήγματος της ακροποσθίας προς τα πίσω. Αν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Με βάση τα στοιχεία που διαθέτουμε δεν συνιστάται η θεραπεία ουρηθρικών, ενδοκολπικών, τραχηλικών, ορθικών ή ενδοπρωκτικών κονδυλωμάτων.

Η θεραπεία με κρέμα imiquimod δεν θα πρέπει να αρχίζει σε ιστούς όπου υπάρχουν ανοιχτές πληγές ή τραύματα, παρά μόνο μετά την επούλωση της περιοχής.

Παρατηρούνται συχνά τοπικές δερματικές αντιδράσεις όπως για παράδειγμα ερύθημα, διάβρωση, εκδορά, απολέπιση και οίδημα. Έχουν επίσης αναφερθεί και άλλες τοπικές αντιδράσεις όπως σκλήρυνση, εξέλκωση, δημιουργία εφελκίδων και φυσαλίδων. Αν παρουσιαστεί κάποια μη ανεκτή δερματική αντίδραση, τότε η κρέμα πρέπει να αφαιρεθεί πλένοντας την περιοχή με ουδέτερο σαπούνι και νερό. Η θεραπεία με κρέμα imiquimod μπορεί να ξαναρχίσει αφού μετριαστεί η δερματική αντίδραση.

Ο κίνδυνος σοβαρών τοπικών δερματικών αλλεργιών ενδέχεται να αυξηθεί όταν η κρέμα imiquimod χρησιμοποιείται σε υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 4.2). Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις, για τις οποίες απαιτήθηκε θεραπεία και/ή προκλήθηκε προσωρινή ανικανότητα σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κρέμα imiquimod σύμφωνα με τις οδηγίες. Σε κάθε περίπτωση στην οποία παρατηρήθηκαν παρόμοιες αντιδράσεις στο στόμιο της ουρήθρας, ορισμένες γυναίκες παρουσίασαν δυσκολία στην ούρηση, περίπτωση για την οποία ορισμένες φορές απαιτείται άμεσος καθετηριασμός και θεραπεία της πάσχουσας περιοχής.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για τη χρήση της κρέμας imiquimod αμέσως μετά από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δερματικής χορήγησης για τη θεραπεία των περιπρωκτικών εξωτερικών κονδυλωμάτων ή αυτών των γεννητικών οργάνων. Η κρέμα imiquimod πρέπει να ξεπλένεται από το δέρμα πριν τη σεξουαλική επαφή. Επίσης, μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των προφυλακτικών και των διαφραγμάτων. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση τους με κρέμα imiquimod δεν συνιστάται. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικών μορφών αντισύλληψης.

Σε ασθενείς με διαταραχές του ανοσοποιητικού, η επαναληπτική θεραπεία με κρέμα imiquimod δεν συνιστάται.

Αν και περιορισμένα δεδομένα έχουν δείξει αυξημένο βαθμό μείωσης των οξυτενών κονδυλωμάτων σε θετικούς για HIV ασθενείς, η κρέμα imiquimod δεν έχει αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματική από την άποψη της εξάλειψης των οξυτενών κονδυλωμάτων σ'αυτή την ομάδα ασθενών.

Καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων:

Η κρέμα imiquimod δεν έχει αξιολογηθεί για τη θεραπεία καρκινώματος βασικών κυττάρων σε απόσταση 1 cm από τα βλέφαρα, τη μύτη τα χείλη ή τη γραμμή των μαλλιών.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την ίαση, η πάσχουσα δερματική περιοχή μπορεί να παρουσιάζει σημαντικά διαφορετική όψη από το υπόλοιπο δέρμα. Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις είναι συνήθεις, ωστόσο, εμφανίζονται σε μειωμένη ένταση κατά τη θεραπεία ή εξαλείφονται μετά τη διακοπή της θεραπείας με κρέμα imiquimod. Υπάρχει συσχετισμός μεταξύ του ρυθμού ολικής κάθαρσης και της έντασης των τοπικών δερματικών αντιδράσεων (π.χ. ερύθημα). Αυτές οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις μπορεί να σχετίζονται με τη διέγερση τοπικής ανοσοαπάντησης. Εάν απαιτείται, ανάλογα με την ενόχληση του ασθενούς ή της σοβαρότητας της τοπικής δερματικής αντίδρασης, μπορεί να ακολουθήσει μια περίοδος ανάπαυσης αρκετών ημερών. Η θεραπεία με κρέμα imiquimod μπορεί να συνεχιστεί εφόσον μετριαστεί η δερματική αντίδραση.

Η κλινική έκβαση της θεραπείας μπορεί να προσδιοριστεί μετά την αναγέννηση του δέρματος που έχει υποβληθεί σε θεραπεία, περίπου 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για τη χρήση της κρέμας imiquimod σε ασθενείς με διαταραχές του ανοσοποιητικού.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκινώματα βασικών κυττάρων καθώς και καρκινώματα που είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί, και συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση για όγκους που έχουν ήδη αντιμετωπιστεί.

Σύμφωνα με τα δεδομένα ανοικτής κλινικής δοκιμής, οι μεγάλοι όγκοι (>7,25 cm²) είναι λιγότερο πιθανόν να ανταποκριθούν στη θεραπεία με imiquimod.

Η υποβαλλόμενη σε θεραπεία περιοχή της επιφάνειας του δέρματος πρέπει να προστατεύεται από την έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία.

Ακτινική κεράτωση

Οι κλινικά άτυπες βλάβες για ΑΚ ή οι ύποπτες βλάβες για κακοήθεια θα πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία για τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας.

Η κρέμα imiquimod δεν έχει αξιολογηθεί για τη θεραπεία ακτινικών κερατώσεων στα βλέφαρα, στο εσωτερικό των ρωθώνων ή των αυτιών ή στην περιοχή εσωτερικά της γραμμής των χειλιών.

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της imiquimod για τη θεραπεία ακτινικών κερατώσεων σε ανατομικές περιοχές εκτός του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής είναι πολύ περιορισμένα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ακτινική κεράτωση στους βραχίονες και τα χέρια δεν

υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της imiquimod για τη συγκεκριμένη ένδειξη και συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση της.

Η imiquimod δεν συνιστάται για τη θεραπεία των βλαβών ΑΚ με έντονη υπερκεράτωση ή υπερτροφία όπως συναντάται στα δερματικά «κέρατα».

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την ίαση, η πάσχουσα δερματική περιοχή μπορεί να παρουσιάζει σημαντικά διαφορετική όψη από το υπόλοιπο δέρμα. Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις είναι συνήθεις, ωστόσο, εμφανίζονται σε μειωμένη ένταση κατά τη θεραπεία ή εξαλείφονται μετά τη διακοπή της θεραπείας με κρέμα imiquimod. Υπάρχει συσχετισμός μεταξύ του ρυθμού ολικής κάθαρσης και της έντασης των τοπικών δερματικών αντιδράσεων (π.χ. ερύθημα). Αυτές οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις μπορεί να σχετίζονται με τη διέγερση τοπικής ανοσοαπάντησης. Εάν απαιτείται, ανάλογα με την ενόχληση του ασθενούς ή της έντασης της τοπικής δερματικής αντίδρασης, μπορεί να ακολουθήσει μια περίοδος ανάπαυσης αρκετών ημερών. Η θεραπεία με κρέμα imiquimod μπορεί να συνεχιστεί εφόσον μετριαστεί η δερματική αντίδραση.

Κάθε περίοδος θεραπείας δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες λόγω παράλειψης δόσεων ή περιόδων ανάπαυσης.

Η κλινική έκβαση της θεραπείας μπορεί να προσδιοριστεί μετά την αναγέννηση του δέρματος που έχει υποβληθεί σε θεραπεία, περίπου 4-8 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για τη χρήση της κρέμας imiquimod σε ασθενείς με διαταραχές του ανοσοποιητικού.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την εκ νέου θεραπεία ακτινικών κερατώσεων που έχουν εξαλειφθεί μετά από έναν ή δύο κύκλους θεραπείας και επομένως δεν συνιστάται αυτή η χρήση.

Σύμφωνα με τα δεδομένα μιας ανοικτής κλινικής δοκιμής, οι ασθενείς με περισσότερες από 8 βλάβες ΑΚ εμφάνισαν μειωμένο βαθμό πλήρους εξάλειψης σε σύγκριση με ασθενείς με λιγότερες από 8 βλάβες.

Η υποβαλλόμενη σε θεραπεία περιοχή της επιφάνειας του δέρματος πρέπει να προστατεύεται από την έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης, συμπεριλαμβανομένων μελετών με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Οι αλληλεπιδράσεις με συστηματικά φάρμακα είναι περιορισμένες λόγω της ελάχιστης δερματικής απορρόφησης της κρέμας.

Εξαιτίας των ανοσοδιεγερτικών ιδιοτήτων της κρέμας imiquimod, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (βλ. παρ. 4.4)

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη δράση της imiquimod κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη ανάπτυξη του νεογνού (δείτε την παράγραφο 5.3). Η χορήγηση σε έγκυες γυναίκες πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Καθώς δεν έχει ανευρεθεί σημαντικά υψηλό ποσοστό (> 5 ng/ml) imiquimod στον ορό του αίματος μετά από χορήγηση εφ' άπαξ και πολλαπλών τοπικών δόσεων, δεν μπορεί να δοθεί συγκεκριμένη συμβουλή για το εάν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από θηλάζουσες μητέρες ή όχι.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8. είναι απίθανο η αγωγή να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

α) Γενική περιγραφή:

Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων:

Σε βασικές μελέτες με χορήγηση 3 φορές την εβδομάδα, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που κρίθηκε ότι ήταν πιθανό ή δυνατόν να σχετίζονται με τη θεραπεία με κρέμα imiquimod ήταν αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής της υπό θεραπεία περιοχής των κονδυλωμάτων (33,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imiquimod). Ορισμένες συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιλαμβάνουν κεφαλαλγία (3,7%), συμπτώματα γρίπης (1,1%), καθώς και μυαλγία (1,5%) έχουν επίσης αναφερθεί.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από 2292 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρέμα imiquimod σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και ανοιχτές κλινικές μελέτες. Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις θεωρείται ότι τουλάχιστον αιτιολογικά είναι πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με imiquimod.

Καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων:

Σε δοκιμές με χορήγηση 5 φορές την εβδομάδα 58% των ασθενών παρουσίασαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από δοκιμές, που κρίθηκαν ότι ήταν δυνατό ή πιθανό να σχετίζονται με θεραπεία με κρέμα imiquimod, ήταν διαταραχές στο σημείο εφαρμογής, με συχνότητα 28,1%. Ορισμένες συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιλαμβάνουν οσφυαλγία (1,1%) και συμπτώματα τύπου γρίπης (0,5%) αναφέρθηκαν από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κρέμα imiquimod.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις από 185 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρέμα imiquimod σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III για καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρείται ότι τουλάχιστον αιτιολογικά είναι πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με imiquimod.

Ακτινική κεράτωση

Σε βασικές μελέτες με χορήγηση 3 φορές την εβδομάδα για έως και δύο κύκλους κάθε 4 εβδομάδες, αναφέρθηκε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη αντίδραση στο 56% ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρέμα imiquimod. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη αντίδραση στο πλαίσιο των δοκιμών αυτών που θεωρήθηκε ότι είναι πιθανό ή δυνατό να σχετίζεται με την κρέμα imiquimod ήταν αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής (22% ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imiquimod). Ορισμένες συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιλαμβάνουν μυαλγία (2%) αναφέρθηκαν από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κρέμα imiquimod.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις από 252 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρέμα imiquimod σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης III για ακτινική κεράτωση. Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις θεωρείται ότι τουλάχιστον αιτιολογικά είναι πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με imiquimod.

β) Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα:

Οι συχνότητες καθορίζονται ως Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Οι χαμηλότερες συχνότητες από κλινικές δοκιμές δεν αναφέρονται στο σημείο αυτό.

	Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων (3 φορές την εβδ./16εβδ.) N = 2292	Καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων (5 φορές την εβδ., 6 εβδ.) N = 185	Ακτινική κεράτωση (3 φορές την εβδ., 4 ή 8 εβδ.) N = 252
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:			
Λοίμωξη	Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Φλύκταινες		Συχνές	Όχι συχνές
Απλός έρπης	Όχι συχνές		
Καντιντίαση γεννητικών οργάνων	Όχι συχνές		
Κολπίτιδα	Όχι συχνές		
Βακτηριακή λοίμωξη	Όχι συχνές		
Μυκητσιακή λοίμωξη	Όχι συχνές		
Λοίμωξη άνω αναπνευστικής οδού	Όχι συχνές		
Αιδοίτις	Όχι συχνές		
Φλύκταινες		Συχνές	
Ρινίτις			Όχι συχνές
Γρίπη			Όχι συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:			
Λεμφαδενοπάθεια	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:			
Ανορεξία	Όχι συχνές		Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές:			
Αϋπνία	Όχι συχνές		
Κατάθλιψη	Όχι συχνές		Όχι συχνές
Ευερεθιστικότητα		Όχι συχνές	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:			
Κεφαλαλγία	Συχνές		Συχνές
Παραίσθησία	Όχι συχνές		
Ζάλη	Όχι συχνές		
Ημικρανία	Όχι συχνές		
Υπνηλία	Όχι συχνές		
Διαταραχές των οφθαλμών			
Ερεθισμός του επιπεφυκότα			Όχι συχνές
Οίδημα βλεφάρου			Όχι συχνές
Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου:			
Εμβοή	Όχι συχνές		
Αγγειακές διαταραχές:			
Ερυθρίαση	Όχι συχνές		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου :			
Φαρυγγίτιδα	Όχι συχνές		

Ρινίτιδα	Όχι συχνές		
Ρινική συμφόρηση			Όχι συχνές
Φαρυγγολαρυγγικό άλγος			Όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές:			
Ναυτία	Συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Κοιλιακός πόνος	Όχι συχνές		
Διάρροια	Όχι συχνές		Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές		
Διαταραχή του ορθού	Όχι συχνές		
Τεινισμός του ορθού	Όχι συχνές		
Ξηροστομία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:			
Κνησμός	Όχι συχνές		
Δερματίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	
Θυλακίτις	Όχι συχνές		
Ερυθματώδες εξάνθημα	Όχι συχνές		
Έκζεμα	Όχι συχνές		
Εξάνθημα	Όχι συχνές		
Αυξημένη εφίδρωση	Όχι συχνές		
Κνίδωση	Όχι συχνές		
Ακτινική κεράτωση			Όχι συχνές
Ερύθημα			Όχι συχνές
Οίδημα προσώπου			Όχι συχνές
Δερματικό έλκος			Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:			
Μυαλγία	Συχνές		Συχνές
Αρθραλγία	Όχι συχνές		Συχνές
Οσφραλγία	Όχι συχνές	Συχνές	
Άλγος στα άκρα			Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:			
Δυσουρία	Όχι συχνές		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών:			
Άλγος αρσενικών γεννητικών οργάνων	Όχι συχνές		
Διαταραχές στην περιοχή του πέους	Όχι συχνές		
Δυσπαρεύνια	Όχι συχνές		
Δυσλειτουργία στύσης	Όχι συχνές		
Μητροκολπική πρόπτωση	Όχι συχνές		
Κολπικός πόνος	Όχι συχνές		
Ατροφική κολπίτιδα	Όχι συχνές		
Διαταραχές στην περιοχή του αιδοίου	Όχι συχνές		
Γενικές διαταραχές και			

καταστάσεις της οδού χορήγησης:			
Κνησμός στην περιοχή εφαρμογής	Πολύ Συχνές	Πολύ Συχνές	Πολύ Συχνές
Άλγος στην περιοχή εφαρμογής	Πολύ Συχνές	Συχνές	Συχνές
Κάψιμο στην περιοχή εφαρμογής	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ερεθισμός στην περιοχή εφαρμογής	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Ερύθημα στην περιοχή εφαρμογής		Συχνές	Συχνές
Αντίδραση στην περιοχή εφαρμογής			Συχνές
Αιμορραγία στην περιοχή εφαρμογής		Συχνές	Όχι συχνές
Βλατίδες στην περιοχή εφαρμογής		Συχνές	Όχι συχνές
Παραίσθησία στην περιοχή εφαρμογής		Συχνές	Όχι συχνές
Εξάνθημα στην περιοχή εφαρμογής		Συχνές	
Κόπωση	Συχνές		Συχνές
Πυρεξία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
Συμπτώματα τύπου γρίπης	Όχι συχνές	Όχι συχνές	
Άλγος	Όχι συχνές		
Αδυναμία	Όχι συχνές		Όχι συχνές
Κακουχία	Όχι συχνές		
Ρίγη	Όχι συχνές		Όχι συχνές
Δερματίτιδα στην περιοχή εφαρμογής			Όχι συχνές
Έκχυση στην περιοχή εφαρμογής		Όχι συχνές	Όχι συχνές
Υπεραισθησία στην περιοχή εφαρμογής			Όχι συχνές
Φλεγμονή στην περιοχή εφαρμογής		Όχι συχνές	
Οίδημα στην περιοχή εφαρμογής		Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εφελκιδοποίηση στην περιοχή εφαρμογής		Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ουλή στην περιοχή εφαρμογής			Όχι συχνές
Πτώση του δέρματος στην περιοχή εφαρμογής		Όχι συχνές	
Πρήξιμο στην περιοχή εφαρμογής		Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έλκος στην περιοχή εφαρμογής			Όχι συχνές
Δημιουργία φυσαλίδων στην περιοχή εφαρμογής		Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αίσθημα θερμότητας στην περιοχή εφαρμογής			Όχι συχνές
Λήθαργος		Όχι συχνές	
Δυσφορία			Όχι συχνές
Φλεγμονή			Όχι συχνές

γ) Συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων:

Οι ερευνητές ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών έπρεπε να αξιολογήσουν τις κλινικές ενδείξεις που καθορίζονται από το πρωτόκολλο (δερματικές αντιδράσεις). Αυτές οι αξιολογήσεις κλινικών ενδείξεων που καθορίζονται από το πρωτόκολλο υποδεικνύουν ότι οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ερύθημα (61%), διάβρωση (30%), εκδορά/απολέπιση (23%) και οίδημα (14%) ήταν συχνές σε αυτές τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με εφαρμογή κρέμας imiquimod τρεις φορές την εβδομάδα (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως ερύθημα, αποτελούν πιθανό επακόλουθο της φαρμακολογικής επίδρασης της κρέμας imiquimod.

Σε αυτές τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, παρατηρήθηκαν επίσης δερματικές αντιδράσεις, κυρίως ερύθημα (44%), σε απομακρυσμένες περιοχές. Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται σε περιοχές χωρίς κονδυλώματα που μπορεί να είχαν έρθει σε επαφή με την κρέμα imiquimod. Οι περισσότερες δερματικές αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μετρίου βαρύτητας και εξαφανίζονταν εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις όπου οι αντιδράσεις αυτές ήταν σοβαρές απαιτήθηκε θεραπεία και/ή προκλήθηκε ανικανότητα. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, σοβαρές αντιδράσεις στο στόμιο της ουρήθρας προκάλεσαν δυσουρία σε γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων:

Οι ερευνητές των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών έπρεπε να αξιολογήσουν τις κλινικές ενδείξεις που καθορίζονται από το πρωτόκολλο (δερματικές αντιδράσεις). Αυτές οι αξιολογήσεις κλινικών ενδείξεων που καθορίζονται από το πρωτόκολλο υποδεικνύουν ότι το σοβαρό ερύθημα (31%), η σοβαρή διάβρωση (13%), η σοβαρή απολέπιση και ο σχηματισμός κρούστας (19%) ήταν πολύ συχνές αντιδράσεις στις δοκιμές αυτές με εφαρμογή της κρέμας imiquimod 5 φορές την εβδομάδα. Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως το ερύθημα, αποτελούν πιθανόν επακόλουθο της φαρμακολογικής επίδρασης της κρέμας imiquimod.

Έχουν παρατηρηθεί δερματικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imiquimod. Μολονότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις, πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα λοίμωξης σε τραυματισμένο δέρμα.

Ακτινική κεράτωση

Σε κλινικές μελέτες με κρέμα imiquimod 3 φορές την εβδομάδα για 4 ή 8 εβδομάδες, οι πιο συχνές τοπικές αντιδράσεις που εμφανίζονται είναι κνησμός στην περιοχή εφαρμογής (14%) και αίσθημα καύσου στην περιοχή εφαρμογής (5%). Πολύ συχνά, σοβαρό ερύθημα (24%) και σοβαρή εσχαροποίηση και εφελκιδιοποίηση (20%). Τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως ερύθημα, ήταν πιθανόν επακόλουθο της φαρμακολογικής δράσης της κρέμας imiquimod. Βλέπε 4.2 και 4.4 για πληροφορίες σε περιόδους ανάπαυσης.

Έχουν παρατηρηθεί δερματικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imiquimod. Μολονότι δεν έχουν προκύψει σοβαρές επιπτώσεις, η πιθανότητα λοίμωξης δέρματος που παρουσιάζει λύση της συνεχείας του θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη.

δ) Ανεπιθύμητες ενέργειες που ισχύουν για όλες τις ενδείξεις:

Έχουν ληφθεί αναφορές εντοπισμένου υποχρωματισμού και υπέρχρωσης του δέρματος μετά τη χρήση της κρέμας imiquimod. Σύμφωνα με στοιχεία που προέκυψαν μετά από συνεχή παρακολούθηση οι μεταβολές στο χρώμα του δέρματος ενδέχεται σε ορισμένους ασθενείς να καταστούν μόνιμες. Κατά την παρακολούθηση 162 ασθενών πέντε χρόνια μετά τη θεραπεία μικρών καρκινωμάτων των επιφανειακών βασικών κυττάρων (sBCCs) παρατηρήθηκε ήπιος υποχρωματισμός στο 37% των

ασθενών και μέτριος υποχρωματισμός στο 6% των ασθενών. Το 56% των ασθενών ήταν ελεύθεροι υποχρωματισμού; δεν αναφέρθηκε υπερχρωματισμός.

Κλινικές μελέτες που διερευνούν τη χρήση της imiquimod για τη θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης έχουν ανιχνεύσει συχνότητα αλωπεκίας 0,4% (5/1214) στο σημείο θεραπείας ή στην περιβάλλουσα περιοχή. Ελήφθησαν αναφορές μετά την κυκλοφορία της imiquimod στην αγορά για ύποπτη αλωπεκία που εμφανίστηκε κατά τη θεραπεία μικρών καρκινωμάτων επιφανειακών βασικών κυττάρων (sBCC) και κονδυλωμάτων εξωτερικών γεννητικών οργάνων (EGW).

Μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, λευκών αιμοσφαιρίων, απόλυτων ουδετερόφιλων και αιμοπεταλίων έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες. Αυτά τα μειωμένα επίπεδα δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικά σε ασθενείς με φυσιολογικό όγκο αίματος. Ασθενείς με μειωμένο όγκο αίματος δεν συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία στην αγορά έχουν αναφερθεί μειώσεις στις αιματολογικές παραμέτρους που απαιτούν κλινική παρέμβαση. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υπήρξαν αναφορές αυξημένων ηπατικών ενζύμων.

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά έξαρσης των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Σπάνιες περιπτώσεις δερματολογικών αντιδράσεων στο φάρμακο ευρύτερα της υπό θεραπεία περιοχής, συμπεριλαμβανομένου πολύμορφου ερυθήματος, έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος περιλαμβάνουν πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson και δερματικό ερυθματώδη λύκο.

ε) Παιδιατρικοί ασθενείς:

Το imiquimod μελετήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.1). Δεν υπήρξαν ενδείξεις συστηματικών αντιδράσεων. Αντιδράσεις στην περιοχή εφαρμογής παρουσιάστηκαν συχνότερα με το imiquimod από ότι με το έκδοχο, εντούτοις η συχνότητα εμφάνισης και η ένταση αυτών των αντιδράσεων δεν διέφεραν από αυτές που παρατηρούνται στις εγκεκριμένες ενδείξεις στους ενήλικες. Δεν υπήρξαν ενδείξεις σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων που προκλήθηκαν από το imiquimod σε παιδιατρικούς ασθενείς.

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά την τοπική χορήγηση κρέμας imiquimod είναι απίθανο να επέλθει συστηματική υπερδοσολογία, λόγω της μηδαμινής διαδερμικής απορρόφησης της. Μελέτες σε κουνέλια αποκαλύπτουν θανατηφόρο δερματική δόση μεγαλύτερη των 5 g/kg. Η επίμονη δερματική υπερδοσολογία της κρέμας imiquimod μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές τοπικές δερματικές αντιδράσεις.

Μπορεί να παρουσιαστεί ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, μυαλγία και πυρετός μετά από τυχαία κατάποση κρέμας imiquimod σε εφάπαξ δόση των 200 mg, η οποία αντιστοιχεί στο περιεχόμενο περίπου 16 φακελλίσκων. Η κλινικά βαρύτερη ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί κατόπιν πολλαπλών από το στόμα χορηγηθεισών δόσεων ≥ 200 mg ήταν υπόταση η οποία παρήλθε κατόπιν χορήγησης υγρών από το στόμα ή ενδοφλεβίως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Χημειοθεραπευτικό για τοπική χρήση, αντιϊική δράση:
ATC Κώδικας : D06BB10

Η δραστική ουσία imiquimod είναι ένας τροποποιητής της ανοσοποιητικής ανταπόκρισης. Μελέτες κορεσμού δέσμευσης συνηγορούν για την ύπαρξη ενός υποδοχέα της imiquimod στην κυτταρική μεμβράνη των ανοσοκυττάρων που ενεργοποιούνται. Η imiquimod δεν έχει άμεση αντιϊική δράση. Σε πειραματόζωα, η imiquimod είναι αποτελεσματική κατά των ιογενών λοιμώξεων και ανταγωνίζεται το

σχηματισμό όγκων, κυρίως με επαγωγή της άλφα-ιντερφερόνης και άλλων κυτοκινών. Η επαγωγή άλφα-ιντερφερόνης και άλλων κυτοκινών μετά από εφαρμογή κρέμας imiquimod σε ιστό οξυτενών κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων έχει αποδειχθεί και σε κλινικές μελέτες. Αυξημένες τιμές σε συστηματικά επίπεδα της άλφα-ιντερφερόνης και άλλων κυτοκινών μετά την τοπική εφαρμογή της κρέμας imiquimod παρουσιάστηκαν σε φαρμακοκινητική μελέτη.

Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων

Κλινικές μελέτες

Τα αποτελέσματα από τρεις βασικές κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας φάσης III έδειξαν ότι η θεραπεία 16 εβδομάδων με imiquimod ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, όπως αποδείχθηκε από τη συνολική αποδρομή των κονδυλωμάτων στα οποία εφαρμόστηκε η imiquimod.

Σε 119 γυναίκες ασθενείς στην ομάδα της imiquimod, ο συνδυασμένος ρυθμός συνολικής αποδρομής των κονδυλωμάτων ήταν 60% συγκριτικά με 20% στις 105 ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (95% CI για τη διαφορά ρυθμού: 20%-61%, $p < 0,001$). Στις ασθενείς εκείνες της ομάδας της imiquimod που πέτυχαν πλήρη αποδρομή των κονδυλωμάτων τους, ο μέσος χρόνος κάθαρσης ήταν 8 εβδομάδες.

Σε 157 άνδρες ασθενείς στην ομάδα της imiquimod ο συνδυασμένος ρυθμός συνολικής αποδρομής ήταν 23% συγκριτικά με 5% στους 161 ασθενείς της ομάδας του εκδόχου (95% CI για τη διαφορά ρυθμού: 3%-36%, $p < 0,001$). Στους ασθενείς εκείνους της ομάδας της imiquimod που πέτυχαν πλήρη αποδρομή των κονδυλωμάτων τους, ο μέσος χρόνος κάθαρσης ήταν 12 εβδομάδες.

Καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων:

Κλινικές μελέτες:

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης imiquimod 5 φορές την εβδομάδα επί 6 εβδομάδες μελετήθηκε σε δύο διπλές, τυφλές και ελεγχόμενες με έκδοχο κλινικές δοκιμές. Οι όγκοι-στόχοι επιβεβαιώθηκαν ιστολογικά ως απλά πρωτοπαθή καρκινώματα επιφανειακών βασικών κυττάρων με ελάχιστο μέγεθος 0,5 cm² και μέγιστη διάμετρο 2 cm. Οι όγκοι που βρίσκονταν σε απόσταση 1 cm από τα μάτια, τη μύτη, το στόμα, τα αυτιά ή τη γραμμή των μαλλιών δεν συμπεριλήφθηκαν.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των δύο αυτών μελετών, παρατηρήθηκε ιστολογική κάθαρση σε 82% (152/185) των ασθενών. Όταν συμπεριλήφθηκε και η κλινική αξιολόγηση, η κάθαρση που κρίθηκε από αυτό το σύνθετο τελικό σημείο παρατηρήθηκε στο 75% (139/185) των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά ($p < 0,001$) σε σύγκριση με την ομάδα του εκδόχου, 3% (6/179) και 2% (3/179) αντιστοίχως. Υπήρξε σημαντικός συσχετισμός μεταξύ της έντασης των τοπικών δερματικών αντιδράσεων (π.χ. ερύθημα) κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και της πλήρους κάθαρσης του καρκινώματος βασικών κυττάρων.

Δεδομένα πέντε ετών από μια μακροχρόνια, ανοικτής-επισημάνσης, μη ελεγχόμενη μελέτη υποδεικνύουν ότι ένα κατ' εκτίμηση ποσοστό 77,9% [95%CI (71,9%, 83,8%)] όλων των ατόμων που έλαβαν αρχικά θεραπεία παρατηρήθηκε κλινική ίαση, η οποία διατηρήθηκε για 60 μήνες.

Αντινική κεράτωση:

Κλινικές μελέτες:

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης imiquimod 3 φορές την εβδομάδα για έναν ή δύο κύκλους των 4 εβδομάδων με ενδιάμεση περίοδο ανάπαυσης 4 εβδομάδων μελετήθηκε σε δύο διπλές, τυφλές και ελεγχόμενες με έκδοχο κλινικές δοκιμές. Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς εμφάνισαν κλινικά τυπικές, ορατές, ευδιάκριτες βλάβες ΑΚ, χωρίς υπερκεράτωση και χωρίς υπερτροφία, σε περιοχή του τριχωτού της κεφαλής με τριχόπτωση ή στο πρόσωπο, σε ακτίνα 25 cm² από την υπό θεραπεία περιοχή.

Επιτεύχθηκε θεραπεία σε 4-8 ΑΚ αλλοιώσεις. Ο βαθμός πλήρους κάθαρσης (imiquimod – placebo) για τις συνδυαζόμενες μελέτες ήταν 46,1% (CI 39,0%, 53,1%).

Δεδομένα ενός έτους από δύο συνδυασμένες μελέτες παρατήρησης υπέδειξαν ρυθμό υποτροπής 27% (35/128 ασθενείς) στους ασθενείς που παρουσίασαν κλινική ίαση μετά από έναν ή δύο κύκλους θεραπείας. Ο ρυθμός υποτροπής για μεμονωμένες βλάβες ήταν 5,6% (41/737). Οι αντίστοιχοι ρυθμοί υποτροπής για τους ασθενείς που έλαβαν έκδοχο ήταν 47% (8/17 ασθενείς) και 7,5% (6/80 βλάβες). Ο βαθμός προόδου σε καρκίνωμα επιθηλιακών κυττάρων (SCC) αναφέρθηκε στο 1,6% (2/128 ασθενείς).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον βαθμό υποτροπής και ακολουθίας μετά το 1 έτος.

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Οι εγκεκριμένες ενδείξεις, κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων, ακτινική κεράτωση και καρκίνωμα των επιφανειακών βασικών κυττάρων είναι καταστάσεις που γενικά δεν εμφανίζονται στον παιδιατρικό πληθυσμό και δεν μελετήθηκαν.

Η κρέμα Aldara αξιολογήθηκε σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με έκδοχο, διπλές-τυφλές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 έως 15 ετών με μολυσματική τέρμινθο (n=576 έλαβαν imiquimod, n=313 έλαβαν έκδοχο). Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα της imiquimod σε κανένα από τα δοσολογικά σχήματα που δοκιμάστηκαν (3x/εβδομαδιαίως για ≤ 16 εβδομάδες και 7x/εβδομαδιαίως για ≤ 8 εβδομάδες).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων, καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων και ακτινική κεράτωση:

Λιγότερο από το 0,9% μιας τοπικά χορηγηθείσης εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένης imiquimod απορροφήθηκε διαμέσου του δέρματος ανθρώπων. Η μικρή ποσότητα φαρμάκου που απορροφήθηκε στη συστηματική κυκλοφορία αποβλήθηκε ταχέως μέσω των ούρων και των κοπράνων σε μέση αναλογία περίπου 3 προς 1. Δεν ανιχνεύθηκαν ποσοτικά προσδιορίσιμα επίπεδα φαρμάκου (> 5 ng/ml) στον ορό αίματος μετά από μία ή πολλές τοπικές δόσεις.

Η συστηματική έκθεση (διαδερμική διείσδυση) υπολογίστηκε από την ανεύρεση imiquimod σημασμένης με άνθρακα ^{14}C στα ούρα και τα κόπρανα.

Η ελάχιστη συστηματική απορρόφηση 5% της κρέμας imiquimod από το δέρμα 58 ασθενών με ακτινική κεράτωση παρατηρήθηκε σε χορήγηση 3 φορές την εβδομάδα επί 16 εβδομάδες. Η έκταση της διαδερμικής απορρόφησης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μεταξύ της πρώτης και των τελευταίων δόσεων της μελέτης αυτής. Οι μέγιστες ορολογικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο τέλος της εβδομάδας 16 παρατηρήθηκαν μεταξύ 9 και 12 η ώρα και ήταν 0,1, 0,2 και 1,6 ng/mL για τις εφαρμογές στο πρόσωπο (12,5 mg, ένας φακελλίσκος μιας χρήσης), στο τριχωτό της κεφαλής (25 mg, 2 φακελλίσκοι) στα χέρια/βραχίονες (75 mg, 6 φακελλίσκοι), αντιστοίχως. Η περιοχή της επιφάνειας εφαρμογής δεν ήταν ελεγχόμενη στις ομάδες του τριχωτού της κεφαλής και των χεριών/βραχιόνων. Δεν παρατηρήθηκε αναλογικότητα της δόσης. Η εμφανής ημίσεια ζωή υπολογίστηκε ότι ήταν περίπου 10 φορές μεγαλύτερη από την ημίσεια ζωή 2 ωρών που παρατηρήθηκε μετά από υποδόρια δόση σε προηγούμενη μελέτη, υποδηλώνοντας παρατεταμένη κατακράτηση του φαρμάκου στο δέρμα. Η ανάκτηση στα ούρα ήταν λιγότερο από 0,6% της εφαρμοζόμενης δόσης την εβδομάδα 16 σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της imiquimod μετά από εφάπαξ και πολλαπλή τοπική εφαρμογή έχουν μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με μολυσματική τέρμινθο (molluscum contagiosum, MC). Τα δεδομένα από την συστηματική έκθεση έδειξαν ότι η έκταση της απορρόφησης της imiquimod μετά από τοπική εφαρμογή σε δέρμα παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 6 έως 12 ετών με MC αλλοιώσεις

ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται σε υγιείς ενήλικες και σε ενήλικες με ακτινική κεράτωση ή καρκίνωμα των επιφανειακών βασικών κυττάρων. Σε νεαρότερους ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών, η απορρόφηση ήταν υψηλότερη απ' ό,τι στους ενήλικες, με βάση τις τιμές της C_{max} .

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Βάσει συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τα μη κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος μεταλλαξιογόνου δράσης και τερατογένεσης για τον άνθρωπο. Σε μια μελέτη δερματικής τοξικότητας τετράμηνης διάρκειας σε αρουραίους, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και αύξηση βάρους του σπλήνα σε δόση 0,5 και 2,5 mg/kg αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν παρόμοιες επιπτώσεις κατά τη διάρκεια τετράμηνης δερματικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια. Τοπικός δερματικός ερεθισμός, ιδιαίτερα κατά τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων, παρατηρήθηκε και στα δύο είδη.

Μετά από διετή μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια με χορήγηση κρέμας imiquimod από το δέρμα τρεις φορές την εβδομάδα δεν επηρεάστηκε η μορφή και το ποσοστό των όγκων στην περιοχή εφαρμογής. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών όγκων σε ζώα που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία ήταν μεγαλύτερη από ότι σε αυτά που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Ο παραπάνω μηχανισμός δεν είναι γνωστός, αλλά εφόσον η imiquimod έχει χαμηλή συστηματική απορρόφηση από το ανθρώπινο δέρμα, και δεν παρουσιάζει μεταλλαξιογόνο δράση, κάθε κίνδυνος για τον άνθρωπο λόγω συστηματικής έκθεσης είναι πιθανόν χαμηλός. Επιπλέον, σε καμία περιοχή δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ύστερα από διετή μελέτη στοματικής χορήγησης σε αρουραίους.

Η κρέμα imiquimod αξιολογήθηκε σε μία βιοανάλυση φωτοκαρκινογένεσης σε αλφιστικά άτριχα ποντίκια τα οποία εκτέθηκαν σε προσομοιωμένη ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία (UVR). Στα ζώα χορηγήθηκε κρέμα imiquimod τρεις φορές την εβδομάδα και υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία 5 ημέρες την εβδομάδα επί 40 εβδομάδες. Τα ποντίκια διατηρήθηκαν για επιπλέον 12 εβδομάδες, συνολικά 52 εβδομάδες. Οι όγκοι εμφανίστηκαν συντομότερα και σε αυξημένο αριθμό στην ομάδα των ποντικών στην οποία χορηγήθηκε η κρέμα του εκδόχου σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων χαμηλής UVR. Η σημασία των αποτελεσμάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Η τοπική χορήγηση της κρέμας imiquimod δεν προκάλεσε αύξηση των όγκων σε καμία δόση σε σύγκριση με την ομάδα της κρέμας εκδόχου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ισοσταετικό οξύ
βενζυλική αλκοόλη
κητυλική αλκοόλη
στεατυλική αλκοόλη
λευκή μαλακή παραφίνη
πολυσορβικό 60
στεατικός εστέρας σορβιτάνης
γλυκερόλη
παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)
παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E216)
κόμμι ξανθίνης
κεκαθαρμένο ύδωρ .

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Οι φακελλίσκοι δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται εφόσον έχουν ανοιχτεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 12 ή 24 φακελλίσκων της μιας χρήσης από πολυεστέρα/φύλλο αλουμινίου, που περιέχουν 250 mg κρέμας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Meda AB
Pipers väg 2
170 73 Solna
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EU/1/98/080/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18/09/1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03/09/2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ