

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Quiimodia 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:

υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας
υδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας
κητυλική αλκοόλη
στεατυλική αλκοόλη

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα

Λευκή έως υπόλευκη 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.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων σε ενήλικες:

Η κρέμα imiquimod 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 πρέπει να παραμένει στο δέρμα για 6 έως 10 ώρες. Η θεραπευτική αγωγή με κρέμα imiquimod πρέπει να συνεχίζεται 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.

Αν μια δόση παραληφθεί, ο ασθενής 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 Quimodia 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 κονδύλωμα 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 από αυτή κάθε μέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

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:

Αποφύγετε την επαφή με τα μάτια, χείλη και ρουθούνια.

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

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

Δε 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).

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

Τα έκδοχα υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας, υδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας, 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. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της δοσολογίας.

Η imiquimod 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 δε συνιστάται η θεραπεία ουρηθρικών, ενδοκολπικών, τραχηλικών, ορθικών ή ενδοπρωκτικών κονδυλωμάτων.

Η θεραπεία με κρέμα imiquimod δεν 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 μετριάσει 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 δε συνιστάται. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικών μορφών αντισύλληψης.

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

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, 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 εφάπαξ και πολλαπλών τοπικών δόσεων, δεν μπορεί να δοθεί συγκεκριμένη συμβουλή για το εάν 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.

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
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:	
Λοίμωξη	Συχνές
Απλός έρπης	Όχι συχνές
Καντιντίαση γεννητικών οργάνων	Όχι συχνές
Κολπίτιδα	Όχι συχνές
Βακτηριακή λοίμωξη	Όχι συχνές
Μυκητιασική λοίμωξη	Όχι συχνές
Λοίμωξη άνω αναπνευστικής	Όχι συχνές

οδού	
Αιδοίτις	Όχι συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:	
Λεμφαδενοπάθεια	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:	
Ανορεξία	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές:	
Αϋπνία	Όχι συχνές
Κατάθλιψη	Όχι συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	
Κεφαλαλγία	Συχνές
Παραισθησία	Όχι συχνές
Ζάλη	Όχι συχνές
Ημικρανία	Όχι συχνές
Υπνηλία	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
Γαστρεντερικές διαταραχές:	
Ναυτία	Συχνές
Κοιλιακός πόνος	Όχι συχνές
Διάρροια	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές
Διαταραχή του ορθού	Όχι συχνές
Τεινισμός του ορθού	Όχι συχνές
Ξηροστομία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:	
Κνησμός	Όχι συχνές
Δερματίτιδα	Όχι συχνές
Θυλακίτις	Όχι συχνές
Ερυθθηματώδες εξάνθημα	Όχι συχνές
Έκζεμα	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Όχι συχνές
Αυξημένη εφίδρωση	Όχι συχνές
Κνίδωση	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού	

ιστού:	
Μυαλγία	Συχνές
Αρθραλγία	Όχι συχνές
Οσφυαλγία	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:	Όχι συχνές
Δυσουρία	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών:	Όχι συχνές
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
Άλγος στην περιοχή εφαρμογής	Πολύ Συχνές
Κάψιμο στην περιοχή εφαρμογής	Συχνές
Ερεθισμός στην περιοχή εφαρμογής	Συχνές
Κόπωση	Συχνές
Πυρεξία	Όχι συχνές
Συμπτώματα τύπου γρίπης	Όχι συχνές
Άλγος	Όχι συχνές
Αδυναμία	Όχι συχνές
Κακουχία	Όχι συχνές
Ρίγη	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).

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 υπέρχρωματισμός.

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 δε 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 ερυθηματώδη 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 δε 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 απορρόφησής 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 Κωδικός: 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.

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 imiquimod 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 δε 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' ότι 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

Ισοστεατικό οξύ
κητυλική αλκοόλη
στεατυλική αλκοόλη
λευκή μαλακή παραφίνη
πολυσορβικό 60
μονοστεατική σορβιτάνη
υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστερας
υδροξυβενζοϊκός προπυλεστερας
γλυκερόλη
κόμμι ξανθίνης
βενζυλική αλκοόλη
κεκαθαρισμένο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 12 φακελλίσκων της μιας χρήσης των 250 mg με 4 στρώσεις (PET/ALU/PET/LDPE) laminate συσκευασμένα σε εξωτερικό κουτί.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΝΕΣΤΟΡΑΣ ΒΛΑΧΟΣ Ο.Ε. - EPSILON HEALTH

Κ. Παλαμά 4, Πυλαία Θεσσαλονίκης

Τηλ.: 2310 941150

Fax: 2310 922553

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ