

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Quimodía 5% κρέμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Έκδοχα με γνωστή δράση:

παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E 218) 2,0 mg/g κρέμας
παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E 216) 0,2 mg/g κρέμας
κητυλική αλκοόλη 22,0 mg/g κρέμας
στεατυλική αλκοόλη 31,0 mg/g κρέμας
βενζυλική αλκοόλη 20,0 mg/g κρέμας

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 ιμικιμόδης 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 αντενδείκνυται ή είναι λιγότερο κατάλληλα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Κονδυλώματα εξωτερικών γεννητικών οργάνων σε ενήλικες:

Η κρέμα ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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. παράγραφο 4.2 Τρόπος Χορήγησης.

Καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων σε ενήλικες:

Εφαρμόστε την κρέμα ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης θα πρέπει να εφαρμόζεται 3 φορές την εβδομάδα (παράδειγμα: Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή) για τέσσερις εβδομάδες, πριν από τις συνηθισμένες ώρες κατάκλισης και να παραμένει 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 φακελίσκος.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας εάν εμφανιστούν έντονες τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις (βλ. 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 μια υπό θεραπεία περιοχή δεν παρουσιάσει πλήρη εξάλειψη των βλαβών σε μια επαναληπτική εξέταση περίπου 8 εβδομάδες μετά τον τελευταίο κύκλο θεραπείας 4 εβδομάδων, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός πρόσθετου κύκλου θεραπείας 4 εβδομάδων με Quimodia.

Εάν οι υπό θεραπεία βλάβες εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση στο Quimodia, συνιστάται διαφορετική θεραπεία.

Οι βλάβες ακτινικής κεράτωσης που έχουν εξαλειφθεί μετά από έναν ή δύο κύκλους θεραπείας και στη συνέχεια επανεμφανίζονται μπορούν να υποβληθούν σε εκ νέου θεραπεία με έναν ή δύο περαιτέρω κύκλους θεραπείας με κρέμα Quimodia μετά από μια παύση θεραπείας τουλάχιστον 12 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1).

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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χρήση στους παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης με ουδέτερο σαπούνι και νερό. Η χρήση υπερβολικής ποσότητας κρέμας ή η παρατεταμένη εφαρμογή στο δέρμα ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρό ερεθισμό στην περιοχή εφαρμογής (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 4.9). Ένας φακελίσκος της μιας χρήσης είναι αρκετός για να καλύψει ένα κονδύλωμα επιφάνειας 20 cm² (περίπου 3 τετραγωνικών ιντσών). Οι φακελίσκοι δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται εφόσον έχουν ανοιχτεί. 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 ιμικιμόδης, 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 ιμικιμόδης με ουδέτερο σαπούνι και νερό.

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

Η αντίδραση του υποβαλλόμενου σε θεραπεία όγκου στην κρέμα ιμικιμόδης 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

Μπορεί να ακολουθήσει περίοδος ανάπαυσης αρκετών ημερών (βλ. παράγραφο 4.4), σε περίπτωση που η τοπική δερματική αντίδραση στην κρέμα ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης, 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 ιμικιμόδης με ουδέτερο σαπούνι και νερό. Οι φακελίσκοι δεν θα πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται εφόσον έχουν ανοιχτεί. 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 που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 ιμικιμόδης μπορεί να επιδεινώσει τις φλεγμονώδεις συνθήκες του δέρματος.

Η κρέμα ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης / κινδύνου με πιθανότητα απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου ή μόσχευμα-έναντι-νόσου του ξενιστή.

Δεν συνιστάται η χρήση της κρέμας ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9)

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

Τα έκδοχα παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E 218) και παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E 216) πιθανόν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν όψιμες). Η κητυλική αλκοόλη και η στεατυλική αλκοόλη πιθανόν να προκαλέσουν τοπικές δερματικές αντιδράσεις (δερματίτιδα από επαφή). Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις και ήπιο τοπικό ερεθισμό.

Σπανίως μετά από λίγες μόνο εφαρμογές της κρέμας ιμικιμόδης μπορεί να εμφανιστούν 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 ιμικιμόδη 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης μπορεί να ξαναρχίσει, αφού μετριαστεί η δερματική αντίδραση.

Ο κίνδυνος σοβαρών τοπικών δερματικών αλλεργιών ενδέχεται να αυξηθεί, όταν η κρέμα ιμικιμόδης χρησιμοποιείται σε υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις (βλ. 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης αμέσως μετά από τη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δερματικής χορήγησης για τη θεραπεία των περιπρωκτικών εξωτερικών κονδυλωμάτων ή αυτών των γεννητικών οργάνων. Η κρέμα ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης δεν συνιστάται. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικών μορφών αντισύλληψης.

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

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

Καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων:

Η κρέμα ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης. 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδη.

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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης για τη συγκεκριμένη ένδειξη και συνεπώς δεν συνιστάται η χρήση της.

Η ιμικιμόδη 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 ιμικιμόδης. 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης σε ασθενείς με διαταραχές του ανοσοποιητικού.

Πληροφορίες σχετικά με την εκ νέου θεραπεία βλαβών ακτινικής κεράτωσης που έχουν εξαλειφθεί μετά από έναν ή δύο κύκλους θεραπείας και στη συνέχεια επανεμφανίζονται, παρέχονται στην παράγραφο 4.2 και 5.1.

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 ιμικιμόδης, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4)

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη δράση της ιμικιμόδης 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 την ανάπτυξη του νεογνού (βλ. παράγραφο 5.3). Η χορήγηση σε έγκυες γυναίκες πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Θηλασμός

Καθώς δεν έχει ανευρεθεί σημαντικά υψηλό ποσοστό (> 5 ng/ml) ιμικιμόδης 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 μηχανημάτων

Η κρέμα Quimodia δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

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 ιμικιμόδης ήταν αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής της υπό θεραπεία περιοχής των κονδυλωμάτων (33,7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιμικιμόδη). 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδη.

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 ιμικιμόδης, 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 ιμικιμόδης.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις από 185 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρέμα ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδη.

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 ιμικιμόδης. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη αντίδραση στο πλαίσιο των δοκιμών αυτών που θεωρήθηκε ότι είναι πιθανό ή δυνατό να σχετίζεται με την κρέμα ιμικιμόδης, ήταν αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής (22% ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιμικιμόδη). Ορισμένες συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιλαμβάνουν μυαλγία (2%) αναφέρθηκαν από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κρέμα ιμικιμόδης.

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

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./16 εβδ.) 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		
Μυκητιασική 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
Ευερεθιστότητα		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 μεσοθωράκιου:			
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		
Τεινεσμός 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		
Ερυθρηματώδες 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
Οσφυαλγία	Όχι συχνές	Συχνές	
Άλγος στα άκρα			Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:			
Δυσουρία	Όχι συχνές		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:	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	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 ιμικιμόδης τρεις φορές την εβδομάδα (βλ. παράγραφο 4.4). Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως ερύθημα, αποτελούν πιθανό επακόλουθο της φαρμακολογικής επίδρασης της κρέμας ιμικιμόδης.

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 ιμικιμόδης. 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 (βλ. 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 ιμικιμόδης 5 φορές την εβδομάδα. Οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως το ερύθημα, αποτελούν πιθανόν επακόλουθο της φαρμακολογικής επίδρασης της κρέμας ιμικιμόδης.

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

Ακτινική κεράτωση

Σε κλινικές μελέτες με κρέμα ιμικιμόδης 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 εφελκιδοποίηση (20%). Τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως ερύθημα, ήταν πιθανόν επακόλουθο της φαρμακολογικής δράσης της κρέμας ιμικιμόδης. Βλέπε 4.2 και 4.4 για πληροφορίες σε περιόδους ανάπαυσης.

Έχουν παρατηρηθεί δερματικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιμικιμόδη. 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 ιμικιμόδης. 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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 ερυθηματώδη λύκο.

ε) Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η ιμικιμόδη μελετήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Δεν υπήρξαν ενδείξεις συστηματικών αντιδράσεων. Αντιδράσεις στην περιοχή εφαρμογής παρουσιάστηκαν συχνότερα με την ιμικιμόδη 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 την ιμικιμόδη σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά την τοπική χορήγηση κρέμας ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές τοπικές δερματικές αντιδράσεις.

Μπορεί να παρουσιαστεί ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, μυαλγία και πυρετός μετά από τυχαία κατάποση κρέμας ιμικιμόδης σε εφάπαξ δόση των 200 mg, η οποία αντιστοιχεί στο περιεχόμενο περίπου 16 φακελίσκων. 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:
Κωδικός ATC: D06BB10

Η δραστική ουσία ιμικιμόδη είναι ένας τροποποιητής της ανοσοποιητικής ανταπόκρισης. Μελέτες κορεσμού δέσμευσης συνηγορούν για την ύπαρξη ενός υποδοχέα της ιμικιμόδης στην κυτταρική μεμβράνη των ανοσοκυττάρων που ενεργοποιούνται. Η ιμικιμόδη δεν έχει άμεση αντιϊική δράση. Σε πειραματόζωα, η ιμικιμόδη 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδη ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, όπως αποδείχθηκε από τη συνολική αποδρομή των κονδυλωμάτων στα οποία εφαρμόστηκε η ιμικιμόδη.

Σε 119 γυναίκες ασθενείς στην ομάδα της ιμικιμόδης, 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 ιμικιμόδης που πέτυχαν πλήρη αποδρομή των κονδυλωμάτων τους, ο μέσος χρόνος κάθαρσης ήταν 8 εβδομάδες.

Σε 157 άνδρες ασθενείς στην ομάδα της ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης που πέτυχαν πλήρη αποδρομή των κονδυλωμάτων τους, ο μέσος χρόνος κάθαρσης ήταν 12 εβδομάδες.

Καρκίνωμα επιφανειακών βασικών κυττάρων:

Κλινικές μελέτες:

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ιμικιμόδης 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-επισήμανσης, 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.

Ακτινική κεράτωση:

Κλινικές μελέτες:

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης μικιμόδης 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 (μικιμόδη – 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 θεραπειών. 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).

Δύο ανοικτές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές πραγματοποίησαν σύγκριση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της μικιμόδης σε σχέση με αυτές της τοπικής δικλοφαινάκης σε ασθενείς με ακτινική κεράτωση όσον αφορά τον κίνδυνο εξέλιξης σε *in situ* ή διηθητικό καρκίνωμα επιθηλιακών κυττάρων (SCC). Οι θεραπείες χορηγήθηκαν σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις. Εάν δεν υπήρχε πλήρης εξάλειψη των βλαβών από την υπό θεραπεία περιοχή ακτινικής κεράτωσης, μπορούσαν να πραγματοποιηθούν πρόσθετοι κύκλοι θεραπειών. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επαναληπτική εξέταση μέχρι την απόσυρση ή έως 3 χρόνια μετά την τυχαιοποίηση. Τα αποτελέσματα προέκυψαν από μια μετα-ανάλυση των δύο κλινικών δοκιμών.

Συνολικά 482 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές δοκιμές, από τους οποίους οι 481 ασθενείς έλαβαν θεραπείες μελέτης, και από αυτούς οι 243 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με μικιμόδη και οι 238 ασθενείς θεραπεία με τοπική δικλοφαινάκη. Η υπό θεραπεία περιοχή ΑΚ βρισκόταν σε περιοχή του τριχωτού της κεφαλής με τριχόπτωση ή στο πρόσωπο, σε ακτίνα περίπου 40 cm² και για τις δύο ομάδες θεραπειών, στις οποίες ο διάμεσος αριθμός κλινικά τυπικών βλαβών ΑΚ κατά την έναρξη θεραπείας ήταν 7. Υπάρχει κλινική εμπειρία από 90 ασθενείς που έλαβαν 3 ή περισσότερους κύκλους θεραπειών με μικιμόδη, ενώ 80 ασθενείς έλαβαν 5 ή περισσότερους κύκλους θεραπειών με μικιμόδη στην περίοδο της μελέτης διάρκειας 3 ετών.

Όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ιστολογικής εξέλιξης, βρέθηκε ότι συνολικά 13 από τους 242 ασθενείς (5,4%) στην ομάδα της μικιμόδης και 26 από τους 237 ασθενείς (11,0%) στην ομάδα της δικλοφαινάκης παρουσίασαν ιστολογική εξέλιξη σε *in situ* ή διηθητικό SCC εντός 3 ετών - μια διαφορά της τάξεως του -5,6% (95% CI: -10,7% έως -0,7%). Από αυτούς τους ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι οι 4 από τους 242 ασθενείς (1,7%) στην ομάδα της μικιμόδης και οι 7 από τους 237 ασθενείς (3,0%) στην ομάδα της δικλοφαινάκης παρουσίασαν ιστολογική εξέλιξη σε διηθητικό SCC εντός της περιόδου των 3 ετών.

Συνολικά 126 από τους 242 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μικιμόδη (52,1%) και 84 από τους 237 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπική δικλοφαινάκη (35,4%) παρουσίασαν πλήρη κλινική εξάλειψη των βλαβών στην υπό θεραπεία περιοχή ΑΚ την εβδομάδα 20 (δηλ. περίπου 8 εβδομάδες μετά το πέρας του αρχικού κύκλου θεραπειών) - μια διαφορά της τάξεως του 16,6% (95% CI: 7,7% έως 25,1%). Για τους ασθενείς με πλήρη κλινική εξάλειψη των βλαβών στην περιοχή ΑΚ που υποβλήθηκε σε θεραπεία, αξιολογήθηκε η υποτροπή των βλαβών ΑΚ. Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές, ένας ασθενής θεωρούνταν πως υποτροπίασε στην περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας βλάβης ΑΚ στην περιοχή πλήρους εξάλειψης των βλαβών, όπου μια υποτροπιάζουσα βλάβη μπορούσε να είναι είτε μια βλάβη που εμφανίστηκε στην ίδια θέση με μια προηγούμενη βλάβη που είχε εξαλειφθεί είτε μια βλάβη που εμφανίστηκε οπουδήποτε εντός της περιοχής ΑΚ που είχε υποβληθεί σε θεραπεία. Ο κίνδυνος υποτροπής των βλαβών ΑΚ στην περιοχή που είχε υποβληθεί σε θεραπεία (όπως ορίζεται ανωτέρω) ήταν 39,7% (50 από τους 126 ασθενείς) έως τον μήνα 12 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μικιμόδη σε σύγκριση με 50,0% (42 από τους 84 ασθενείς) για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπική δικλοφαινάκη - μια διαφορά της τάξεως του -10,3% (95% CI: -23,6% έως 3,3%), και 66,7% (84 από τους 126 ασθενείς) για τη θεραπεία με μικιμόδη και 73,8% (62 από τους 84 ασθενείς) για θεραπεία με τοπική δικλοφαινάκη μέχρι τον μήνα 36 - μια διαφορά της τάξεως του -7,1% (95% CI: -

19,0% έως 5,7%).

Ένας ασθενής με υποτροπιάζουσες βλάβες ΑΚ (όπως ορίζονται ανωτέρω) στην περιοχή πλήρους εξάλειψης των βλαβών είχε πιθανότητα περίπου 80% να επιτύχει ξανά πλήρη εξάλειψη μετά από έναν πρόσθετο κύκλο θεραπείας με ιμικιμόδη, σε σύγκριση με πιθανότητα 50% στην περίπτωση εκ νέου θεραπείας με τοπική δικλοφαινάκη.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

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 ιμικιμόδης αξιολογήθηκε σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με έκδοχο, διπλές-τυφλές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 έως 15 ετών με μολυσματική τέρμινθο (n=576 έλαβαν ιμικιμόδη, n=313 έλαβαν έκδοχο). Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα της ιμικιμόδης 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 χορηγηθείσας εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένης ιμικιμόδης 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 προσδιορισίμα επίπεδα φαρμάκου (> 5 ng/ml) στον ορό αίματος μετά από μία ή πολλές τοπικές δόσεις.

Η συστηματική έκθεση (διαδερμική διείσδυση) υπολογίστηκε από την ανεύρεση ιμικιμόδης σημασμένης με άνθρακα 14 [C] στα ούρα και τα κόπρανα.

Η ελάχιστη συστηματική απορρόφηση 5% της κρέμας ιμικιμόδης 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 φακελίσκος μιας χρήσης), στο τριχωτό της κεφαλής (25 mg, 2 φακελίσκοι), στα χέρια/βραχίονες (75 mg, 6 φακελίσκοι), 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδη 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 ιμικιμόδης αξιολογήθηκε σε μία βιοανάλυση φωτοκαρκινογένεσης σε αλφιστικά άτριχα ποντίκια τα οποία εκτέθηκαν σε προσομοιωμένη ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία (UVR). Στα ζώα χορηγήθηκε κρέμα ιμικιμόδης 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 ιμικιμόδης 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
βενζυλική αλκοόλη
κητυλική αλκοόλη
στεατυλική αλκοόλη
λευκή μαλακή
παραφίνηπολυσορβικό 60
μονοστεατική σορβιτάνη
γλυκερόλη
παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E 218)
παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (E 216)
κόμμι ξανθάνης
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. Οι φακελίσκοι δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται εφόσον έχουν ανοιχτεί.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΝΕΣΤΟΡΑΣ ΒΛΑΧΟΣ Ι.Κ.Ε. – EPSILON HEALTH

Κ. Παλαμά 4, Πυλαία Θεσσαλονίκης

Τηλ.:2310 941150

Fax:2310 922553

8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

28987/26-3-2014

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

26-3-2014

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

14-10-2022