

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İMİDARA %5 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 100 mg krem 5 mg imikimod içerir.

Yardımcı maddeler:

Metil Paraben 0,50 mg

Propil Paraben 0,05 mg

Setil alkol.....10,00 mg

Stearil alkol.....10,00 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz - hafif sarı krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar:

İMİDARA aşağıdaki durumların topikal tedavisinde endikedir:

- Erişkinlerde dış genital ve perianal siğiller (kondilomata akuminata)
- Erişkinlerde küçük yüzeysel bazal hücreli karsinomlar (BHK)
- Lezyonların büyüklüğü veya sayısı kriyoterapi etkinliğini ve/veya kabul edilebilirliğini sınırladığı durumlarda ve diğer topikal tedavi seçeneklerinin kontrendike ya da daha az uygun olduğu immun sistemi sağlam erişkin hastalarda, yüz veya saçlı derideki klinik açıdan tipik, hiperkeratotik (dışı) olmayan, hipertrofik (dışı) olmayan aktinik keratozlar (AK)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli:

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

İMİDARA Krem'in uygulama sıklığı ve süresi her bir endikasyonu için farklıdır.

Erişkinlerde dış genital siğiller:

İMİDARA haftada 3 kez (örneğin: Pazartesi, Çarşamba ve Cuma; ya da Salı, Perşembe ve Cumartesi) normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalı ve 6 ila 10 saat deride kalmalıdır. İmikumod krem tedavisi, görünürdeki genital ve/veya perianal siğiller temizleninceye kadar ya da her bir siğil episodunda en fazla 16 hafta sürdürülmelidir.

Erişkinlerde yüzeysel bazal hücreli karsinom:

İMİDARA 6 hafta süre ile haftada 5 kez (örneğin: Pazartesi'den Cuma'ya) normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalı ve yaklaşık olarak 8 saat deride kalmalıdır.

Erişkinlerde aktinik keratoz:

Tedavi bir doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir. İMİDARA Krem, 4 hafta süre ile, haftada 3 kez (örneğin: Pazartesi, Çarşamba ve Cuma) normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalı ve yaklaşık 8 saat deride kalmalıdır. Tedavi edilecek alanı kaplayacak kadar yeterli miktarda krem uygulanmalıdır. 4 haftalık tedavisiz dönemden sonra, aktinik keratoz temizlenmesi değerlendirilmelidir. Herhangi bir lezyon devam ediyorsa bir diğer 4 haftalık tedavi tekrarı yapılmalıdır.

Yoğun lokal inflamatuvar reaksiyon oluşursa (bkz. Bölüm 4.4) veya tedavi yerinde enfeksiyon gözlenirse dozlamaya ara verme düşünülmelidir. Enfeksiyon durumunda uygun diğer tedbirler alınmalıdır. Doz atlanması ve dinlenim dönemi de dahil olmak üzere, her bir tedavi periyodu 4 haftayı aşmamalıdır.

Son 4 haftalık tedavi küründen yaklaşık 8 hafta sonra yapılan takip incelemesinde, tedavi uygulanan bölgede tam klirens görülmediği durumlarda ilave 4 haftalık bir kürle İMİDARA krem tedavisi düşünülebilir.

Tedavi uygulanan lezyon/lezyonların İMİDARA'ya yetersiz yanıt vermesi halinde farklı bir tedavi uygulanması önerilmektedir.

Bir veya iki kür tedavi ardından kaybolan ve sonrasında tekrar eden aktinik keratoz lezyonları için,

tedaviye en az 12 hafta ara verilmesi ardından ilave bir veya iki kür İMİDARA ile yeniden tedavi uygulanabilir. (bkz. Bölüm 5.1).

Tüm endikasyonlar için uygulama bilgisi:

Eğer bir doz atlanırsa, hasta hatırlar hatırlamaz krem uygulamalıdır ve daha sonra düzenli tedavi şemasına devam etmelidir. Ancak, krem günde bir kezden fazla uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

Dış genital siğiller:

İMİDARA ince bir tabaka şeklinde uygulanmalı ve krem uygulama yerinden kayboluncaya kadar temiz siğil üzerinde iyice yedirilerek sürülmelidir. Sadece etkilenen alanlara uygulanmalıdır ve herhangi bir iç yüzeye temasından kaçınılmalıdır. İMİDARA normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalıdır. 6 ila 10 saatlik tedavi periyodu sırasında duş almak veya banyo yapmaktan kaçınılmalıdır. Bu süre sonunda krem, su ve sabunla yıkanarak uzaklaştırılmalıdır. Aşırı miktarda krem uygulaması veya cildin daha uzun süre kremle teması, ciddi uygulama yeri reaksiyonuyla sonuçlanabilir (bakınız bölümler 4.4, 4.8 ve 4.9). Tek bir saşe kullanımı, 20 cm²'lik bir alan için yeterlidir. Saşeler bir kez açılıp kullanıktan sonra tekrar kullanılmamalıdır. Kremin sürülmesi öncesi ve sonrasında eller dikkatle yıkanmalıdır.

Sünnet derisi altındaki siğillerin tedavi edildiği sünnet olmamış erkeklerde sünnet derisi geri çekilmeli ve bölge her gün yıkanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Yüzeyel bazal hücreli karsinom:

Krem sürülmeden önce, tedavi bölgesi sabun ve su ile yıkanmalı ve tamamen kuruyana kadar beklenmelidir. Tümörü çevreleyen 1 cm'lik deri de dahil olmak üzere yeterli miktarda krem tedavi edilecek alana uygulanmalıdır. Krem tedavi bölgesine görünmez olana kadar sürülmelidir. İMİDARA normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalıdır ve yaklaşık 8 saat süreyle deride kalmalıdır. Bu dönem esnasında duş almak veya banyo yapmaktan kaçınılmalıdır. Bu süre sonunda İMİDARA, su ve sabunla yıkanarak mutlaka uzaklaştırılmalıdır. Saşeler bir kez açılıp kullanıldıktan sonra tekrar kullanılmamalıdır. Kremin sürülmesi öncesi ve sonrasında eller dikkatle

yıkanmalıdır.

İMİDARA krem tedavisine tedavi edilen tümör yanıtı, tedavi bitiminden 12 hafta sonra değerlendirilmelidir. Tedavi edilen tümörlerde tam olmayan bir yanıt söz konusu ise farklı bir tedavi kullanılmalıdır (bkz.bölüm 4.4).

İMİDARA krem hastayı aşırı rahatsız edecek lokal deri reaksiyonuna neden olursa veya tedavi bölgesinde enfeksiyon gözlenirse birkaç günlük bir dinlenim süresi verilebilir ve tedaviye ara verilebilir. Enfeksiyon durumunda uygun tedbirler alınmalıdır.

Aktinik keratoz:

Krem sürülmeden önce, tedavi bölgesi sabun ve su ile yıkanmalı ve tamamen kuruyana kadar beklenilmelidir. Tedavi edilecek alanı kaplayacak kadar yeterli miktarda krem uygulanmalıdır. Krem tedavi bölgesine görünmez olana kadar iyice yedirilerek sürülmelidir. İmikumod krem normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalıdır ve yaklaşık 8 saat süreyle deride kalmalıdır. Bu dönem esnasında duş almak veya banyo yapmaktan kaçınılmalıdır. Bu süre sonunda imikumod krem, su ve sabunla yıkanarak mutlaka uzaklaştırılmalıdır. Saşeler bir kez açılıp kullanıldıktan sonra tekrar kullanılmamalıdır. Kremin sürülmesi öncesi ve sonrasında eller dikkatle yıkanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

İMİDARA kremin perkutanöz emilimi sınırlı olduğundan ve hem idrarla hem de feçesle atıldığı için (bkz. Bölüm 5.2) bu grup hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Onaylı endikasyonlarda çocuklar ve adölesanlarda imikumod kullanımına ait mevcut veri bulunmamaktadır.

İMİDARA, molluskum contagiosum olan çocuklarda, bu endikasyonda etkili olmadığı için kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1)

Geriatrik popülasyon:

Aktinik keratoz tedavisinde, yaşlı hastalarla genç hastalar arasında güvenilirlik ya da etkinlik

açısından bir fark gözlenmemiştir. Bazı yaşlı hastalarda daha fazla gözlenen duyarlılık dışında, klinik deneyimlerde yaşlı ve genç hastalar arasında yanıt açısından bir fark bulunamamıştır. İmikumod kremin 65 yaş üstündeki dış anogenital siğilleri bulunan hastalardaki güvenilirliğiyle ilgili veriler sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar:

İMİDARA, imikumod ya da krem bileşiminde bulunan diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. İçindeki maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite reaksiyonu görüldüğünde tedavi kesilmelidir.

4.4. Özel uyarılar ve özel kullanım önlemleri:

Genel uyarı ve önlemler:

İMİDARA, sadece deri kullanımı içindir. Burun deliği, dudak ve göze temastan kaçınılması gereklidir.

İmikumod derideki inflamatuvar durumları alevlendirme potansiyeline sahiptir.

İMİDARA, otoimmün hastalık durumları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5). Otoimmün hastalık durumlarında olası kötüleşme riski olan hastalarda imikumod tedavisinin yararı gözden geçirilmelidir.

İMİDARA, organ transplantasyonu geçiren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5). Organ reddi veya “graft-versus-host” hastalığı olasılığı ile ilişkili riskleri olan hastalarda imikumod tedavisinin yararı gözden geçirilmelidir.

İMİDARA tedavisi, daha önceden herhangi bir ilaç veya cerrahi tedavi görmüş deride, deri iyileşinceye kadar önerilmemektedir. Hasarlı deriye uygulanması, advers etkilerde daha fazla risk artışına yol açabilecek sistemik emilim artışıyla sonuçlanabilir. (bkz. bölüm 4.8 ve 4.9).

İMİDARA tedavisi ile oklusif etki yapacak şekilde bandajlama veya bölgenin kapatılması önerilmemektedir.

Yardımcı maddeler metil paraben, propil paraben alerjik reaksiyonlara sebep olabilir (muhtemelen gecikebilir). Setil alkol ve stearyl alkol lokal cilt reaksiyonlarına neden olabilir (örneğin; kontakt dermatit).

Nadiren, sadece birkaç İMİDARA uygulamasından sonra ciltte sulanma ve erozyon gibi yoğun

lokal inflamatuvar reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Lokal inflamatuvar reaksiyonlar, hastalık hali, ateş, bulantı, kas ağrısı ve titreme gibi nezle-benzeri sistemik belirti ve bulgularla birlikte de olabilir. Dozlamaya ara verilmesi düşünülmelidir.

İMİDARA, hematolojik rezervleri azalmış hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8.d).

Dış genital siğiller:

Sünnet derisi ile ilişkili siğilleri olan erkeklerin tedavisinde imikimod krem kullanımına ait deneyim sınırlıdır. Haftada üç kez imikimod krem ile tedavi edilen ve günlük rutin sünnet derisi hijyenini yapan sünnet olmamış erkeklerdeki güvenlilik veritabanı 100 hastadan azdır. Günlük rutin sünnet derisi hijyenine uyulmamış diğer çalışmalarda, ciddi fimozis gösteren iki vaka olmuştur ve bir vakada sünnet derisinin yapışıklığına bağlı daralmaya yol açmıştır. Bu nedenle bu hasta popülasyonundaki tedavi, sadece günlük rutin sünnet derisi hijyenine uyabilecek erkek hastalarda önerilmektedir. Darlığın erken belirtileri, lokal deri reaksiyonları (örneğin, erozyon, ülserasyon, ödem, endürasyon) veya sünnet derisinin geri çekilmesinde zorluk artışı olabilir.

Bu semptomlar görülürse, tedavi derhal durdurulmalıdır. Mevcut bilgilere göre, üretral, intra-vajinal, servikal, rektal veya intra-anal siğillerin tedavisinde önerilmemektedir. Açık yara bulunan dokularda bölge iyileşinceye kadar İMİDARA krem tedavisi başlatılmamalıdır.

Eritem, erozyon, ekskoriasyon, pul pul dökülme ve ödem gibi lokal deri reaksiyonları yaygındır. Endürasyon, ülserasyon, kabuklanma ve vesikül gibi diğer deri reaksiyonları da bildirilmiştir. Tolere edilemeyen deri reaksiyonu ortaya çıkarsa, İMİDARA krem bölgenin su ve sabun ile yıkanmasıyla uzaklaştırılmalıdır. İmikimod krem tedavisi deri reaksiyonu hafifledikten sonra yeniden başlatılabilir. Ciddi lokal deri reaksiyonu riski, imikimod önerilen dozlardan (bkz. bölüm 4.2) daha yüksek kullanıldığında artabilir. Ancak, nadir vakalarda tedavi gerektiren ve/veya geçici olarak iş görememeye neden olan ciddi lokal reaksiyonlar talimatlara göre imikimod kullanan hastalarda gözlenmiştir. Üretra ağzında bu tür reaksiyonlar ortaya çıktığında bazı kadınlar, idrar yapma güçlüğü bildirmiştir, bazen bu durum acil kateterizasyon ve etkilenen alanın tedavisini gerektirmiştir.

Dış genital veya perianal siğillerin tedavisi için kutanöz olarak uygulanan diğer ilaçların kullanımının hemen ardından imikimod kullanıma ait hiçbir klinik deneyim bulunmamaktadır. Cinsel aktiviteden önce İMİDARA krem deriden yıkanarak temizlenmelidir. İmikimod krem

kondom ve diaframları zayıflatabilir, dolayısıyla bunların imikimod ile eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir. Alternatif doğum kontrol yöntemleri düşünülmelidir.

İmmün sistemi zayıflamış hastalarda İMİDARA ile tedavi tekrarı önerilmemektedir.

HIV pozitif hastalarda siğil azalmasının oranının arttığı sınırlı verilerle gösterilmesine rağmen, bu hasta grubunda siğilin temizlenmesi açısından İMİDARA kremin etkili olduğu gösterilmemiştir.

Yüzeyel bazal hücreli karsinom:

İmikimod, göz kapakları, burun, dudaklar ve saç çizgisinde 1 cm içerisindeki bazal hücreli karsinom tedavisinde değerlendirilmemiştir.

Tedavi sırasında ve iyileşinceye kadar, etkilenen deri bölgesi genelde normal deriden belirgin şekilde farklı görünecektir. Lokal deri reaksiyonları yaygındır, ancak bu reaksiyonların şiddeti genelde tedavi sırasında azalır veya İMİDARA tedavisinin kesilmesinden sonra kaybolur. Tam temizlenme ile lokal deri reaksiyonlarının (eritem gibi) şiddeti arasında bir ilişki vardır. Bu tür deri reaksiyonları lokal immün yanıtın uyarılmasıyla ilintili olabilir. Gerekğinde hastanın rahatsızlığı veya lokal cilt reaksiyonunun ciddiyeti nedeniyle birkaç günlük bir dinlenim dönemi uygulanabilir. İmikimod krem tedavisi, deri reaksiyonu hafiflediğinde yeniden başlatılabilir.

Tedavinin klinik sonucu, tedavi edilen derinin yenilenmesinden sonra, yaklaşık olarak tedavi sonlandırılmasından 12 hafta sonra saptanmalıdır.

İmmün sistemi zayıflamış hastalarda İMİDARA krem kullanımına ait klinik deneyim bulunmamaktadır.

Daha önce tedavi edilmiş yüzeyel BHK'lı ve tekrarlayan BHK'lı hastalarda hiçbir klinik deneyim mevcut değildir, dolayısıyla daha önce tedavi edilmiş tümörlerde kullanımı önerilmemektedir.

Açık tasarım bir klinik çalışmaya ait veriler, geniş tümörlerin (>7,25 cm²) imikimod tedavisine yanıt vermesinin daha az olası olduğunu ileri sürmektedir.

Tedavi edilen deri yüzeyi alanı, güneş ışınına maruz kalmaktan korunmalıdır.

Aktinik keratoz:

AK için klinik olarak atipik olan veya malinite şüphesi olan lezyonlara uygun tedavinin belirlenmesi için biyopsi yapılmalıdır.

İmikimod, gözkapakları üzerindeki, burun veya kulak delikleri içerisindeki ya da dudakların

kenarı alandaki aktinik keratoz tedavisinde değerlendirilmemiştir.

Yüz veya saçlı deriden başka anatomik lokalizasyonlardaki aktinik keratoz tedavisinde imikimod kullanımına ait çok az veri bulunmaktadır. Kollardaki ve ellerdeki aktinik keratoz üzerine mevcut veriler, bu endikasyondaki etkililiğini desteklememektedir ve dolayısıyla kullanımı önerilmemektedir.

İmikimod kutanöz boynuzsu çıkıntıların görüldüğü belirgin hiperkeratoz veya hipertrofi AK lezyonlarının tedavisinde önerilmemektedir.

Tedavi sırasında ve iyileşinceye kadar, etkilenen deri bölgesi genelde normal deriden belirgin şekilde farklı görünecektir. Lokal deri reaksiyonları yaygındır, ancak bu reaksiyonların şiddeti genelde tedavi sırasında azalır veya İMİDARA krem tedavisinin kesilmesinden sonra kaybolur. Tam temizlenme ile lokal deri reaksiyonlarının (eritem gibi) şiddeti arasında bir ilişki vardır. Bu tür deri reaksiyonları lokal immün yanıtın uyarılmasıyla ilintili olabilir. Gerekğinde hastanın rahatsızlığı veya lokal deri reaksiyonunun ciddiyeti nedeniyle birkaç günlük bir dinlenme dönemi uygulanabilir. İMİDARA tedavisi, deri reaksiyonu hafiflediğinde yeniden başlatılabilir.

Doz atlanması ve dinlenme dönemi de dahil, her bir tedavi periyodu 4 haftayı aşmamalıdır.

Tedavinin klinik sonucu, tedavi edilen derinin yenilenmesinden sonra, yaklaşık olarak tedavi sonlandırılmasından 4-8 hafta sonra saptanmalıdır.

İmmün sistemi zayıflamış hastalarda İMİDARA krem kullanımına ait klinik deneyim bulunmamaktadır.

Bir veya iki kür tedavi ardından kaybolan ve sonrasında tekrar eden aktinik keratoz lezyonlarının yeniden tedavisi hakkında bilgi, Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler bölümlerinde sunulmaktadır.

Açık tasarımlı bir klinik çalışmaya ait veriler, 8 AK lezyonundan fazla lezyonu olan kişilerin, 8'den daha az lezyonu olan hastalara kıyasla azalmış bir tam temizlenme oranı gösterdiğini ileri sürmektedir.

Tedavi edilen deri yüzeyi alanı, güneş ışınına maruz kalmaktan korunmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:

İmmünsüpresif ilaçların da dahil olduğu herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir; sistemik ilaçlarla bu tip etkileşimler imikimod kremin minimal perkütan emilimiyle sınırlıdır.

İmmünstimülan özelliği nedeniyle, immünsüpresif ilaç kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim bilinmemektedir. (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli- Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler)

4.6. Gebelik ve laktasyon:

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Cinsel aktiviteden önce İMİDARA deriden yıkanarak temizlenmelidir. İMİDARA kondom ve diaframları zayıflatabilir, dolayısıyla bunların imikimod ile eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir. Alternatif doğum kontrol yöntemleri düşünülmelidir.

Gebelik dönemi

İMİDARA krem'in gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve kontrollü çalışmaları yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara reçete edilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Topikal olarak kullanılan imikimodun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Tek doz veya tekrarlayan topikal dozlardan sonra serumda ölçülebilen imikimod düzeyleri (>5 ng/ml) saptanamadığından, emziren annelerde kullanılıp kullanılamayacağına dair herhangi bir özel tavsiye verilememektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Bildirilmemiştir.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler:

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Bölüm 4.8’de kaydedilen istenmeyen etkilere göre, tedavinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine herhangi bir etkisinin olması beklenmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler:

a) Genel tanım

Dış genital siğiller:

Haftada 3 kez dozlamaya ait pivot çalışmalarda, İMİDARA krem tedavisi ile olası veya mümkün olarak ilişkilendirilen en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları, siğil tedavi bölgesindeki uygulama yeri reaksiyonlarıdır (imikimod tedavisi alan hastaların %33.7’si). Baş ağrısı (%3.7), nezle-benzeri semptomlar (%1.1) ve miyalji (%1.5) gibi bazı sistemik advers reaksiyonlar da bildirilmiştir.

Plasebo kontrollü ve açık tasarım klinik çalışmalarda imikimod ile tedavi edilen 2292 hastaya ait hastaların bildirdiği advers reaksiyonlar aşağıda sunulmaktadır. Bu advers olaylar, imikimod tedavisi ile en azından olası nedensel ilişkilidir.

Yüzeyel bazal hücreli karsinom:

Haftada 5 kez dozlamalı çalışmalarda hastaların %58’i en az bir advers olay yaşamıştır. İmikimod krem ile olası veya mümkün olarak ilişkilendirilen en sık bildirilen advers olaylar %28.1 sıklıkla uygulama yeri rahatsızlıklarıydı. Sırt ağrısı (%1.1) ve nezle-benzeri semptomlar (%0.5) dahil bazı sistemik advers reaksiyonlar, İMİDARA krem ile tedavi edilen hastalar tarafından bildirilmiştir.

Yüzeyel bazal hücreli karsinomda plasebo kontrollü faz III klinik çalışmalarda imikimod ile tedavi edilen 185 hastaya ait, hastaların bildirdiği advers reaksiyonlar aşağıda sunulmaktadır. Bu advers olayların, imikimod tedavisi ile en azından olası nedensel ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Aktinik keratoz:

Her biri 4 er haftalık 2 tedavi kürüne kadar olan ve haftada 3 kez dozlamalı pivot çalışmalarda imikimod hastalarının %56’sı en az bir advers olay bildirmiştir. İmikimod krem tedavisi ile olası veya mümkün olarak ilişkilendirilen en sık bildirilen advers olaylar uygulama yeri reaksiyonlarıydı (imikimod tedavisi alan hastaların %22’si). Miyalji (%2) dahil bazı sistemik advers reaksiyonlar da bildirilmiştir.

Aktinik keratozda taşıyıcı kontrollü faz III klinik çalışmalarda imikimod ile tedavi edilen 252

hastaya ait, hastaların bildirdiği advers reaksiyonlar aşağıda sunulmaktadır. Bu advers olayların, imikimod tedavisi ile en azından olası nedensel ilişkili olduğu düşünülmektedir.

b) Advers olay liste çizelgesi

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$).

Klinik çalışmalarda gözlenen daha düşük sıklıktakiler burada bildirilmemiştir.

	Dış genital siğil (3x/hf, 16 hf) N = 2292	Yüzeyel bazal hücreli karsinom (5x/hf, 6 hf) N = 185	Aktinik keratoz (3x/hf, 4 veya 8 hf) N = 252
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar			
Enfeksiyon	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Püstül		Yaygın	Yaygın olmayan
Herpes simplex	Yaygın olmayan		
Genital kandidiazis	Yaygın olmayan		
Vajinit	Yaygın olmayan		
Bakteriel enfeksiyon	Yaygın olmayan		
Fungal enfeksiyon	Yaygın olmayan		
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın olmayan		
Vulvitis	Yaygın olmayan		
Rinit			Yaygın olmayan
Influenza			Yaygın olmayan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Lenfadenopati	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Anoreksi	Yaygın olmayan		Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar			
Uykusuzluk	Yaygın olmayan		
Depresyon	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan

	Dış genital siğil (3x/ hf,16 hf) N = 2292	Yüzeyel bazal hücreli karsinom (5x/hf, 6 hf) N = 185	Aktinik keratoz (3x/hf, 4 veya 8 hf) N = 252
İritabilite		Yaygın olmayan	
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş ağrısı	Yaygın		Yaygın
Parestezi	Yaygın olmayan		
Baş dönmesi	Yaygın olmayan		
Migren	Yaygın olmayan		
Somnolans	Yaygın olmayan		
Göz hastalıkları			
Konjunktival iritasyon			Yaygın olmayan
Gözkapağı ödemi			Yaygın olmayan
Kulak ve iç kulak hastalıkları			
Tinnitus	Yaygın olmayan		
Vasküler hastalıklar			
Flushing (sıcak basması)	Yaygın olmayan		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			
Farenjit	Yaygın olmayan		
Rinit	Yaygın olmayan		
Burun tıkanıklığı			Yaygın olmayan
Faringolarengeal ağrı			Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıkları			
Bulantı	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın
Karın ağrısı	Yaygın olmayan		
Diyare	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Kusma	Yaygın olmayan		
Rektal bozukluk	Yaygın olmayan		
Rektal tenesmus	Yaygın olmayan		
Ağız kuruluğu		Yaygın olmayan	

	Dış genital siğil (3x/ hf,16 hf) N = 2292	Yüzeyel bazal hücreli karsinom (5x/hf, 6 hf) N = 185	Aktinik keratoz (3x/hf, 4 veya 8 hf) N = 252
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Kaşıntı	Yaygın olmayan		
Dermatit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Folikülit	Yaygın olmayan		
Eritematöz döküntü	Yaygın olmayan		
Egzema	Yaygın olmayan		
Deri döküntüsü	Yaygın olmayan		
Terleme artışı	Yaygın olmayan		
Ürtiker	Yaygın olmayan		
Aktinik keratoz			Yaygın olmayan
Eritem			Yaygın olmayan
Yüzde ödem			Yaygın olmayan
Deri ülseri			Yaygın olmayan
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları			
Miyalji	Yaygın		Yaygın
Artralji	Yaygın olmayan		Yaygın
Sırt ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın	
Ekstremitelerde ağrı			Yaygın olmayan
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Dizüri	Yaygın olmayan		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			
Erkek genital ağrı	Yaygın olmayan		
Penis rahatsızlığı	Yaygın olmayan		
Disparoni	Yaygın olmayan		
Erektile fonksiyon bozukluğu	Yaygın olmayan		
Uterovajinal prolapsus	Yaygın olmayan		
Vajinal ağrı	Yaygın olmayan		
Atrofik vajinit	Yaygın olmayan		

	Dış genital siğil (3x/ hf,16 hf) N = 2292	Yüzeyel bazal hücreli karsinom (5x/hf, 6 hf) N = 185	Aktinik keratoz (3x/hf, 4 veya 8 hf) N = 252
Vulva rahatsızlığı	Yaygın olmayan		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Uygulama yerinde kaşıntı	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Uygulama yerinde ağrı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Uygulama yerinde yanma	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Uygulama yerinde iritasyon	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Uygulama yerinde eritem		Yaygın	Yaygın
Uygulama yerinde reaksiyon			Yaygın
Uygulama yerinde kanama		Yaygın	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde papüller		Yaygın	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde parestezi		Yaygın	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde döküntü		Yaygın	
Halsizlik	Yaygın		Yaygın
Ateş	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Nezle benzeri hastalık	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Asteni	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Ağrı	Yaygın olmayan		
Keyifsizlik	Yaygın olmayan		
Titreme üşüme	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Uygulama yerinde dermatit			Yaygın olmayan
Uygulama yerinde akıntı		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde hiperestezi			Yaygın olmayan
Uygulama yerinde inflamasyon		Yaygın olmayan	
Uygulama yerinde ödem		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde kabuklanma		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde nedbe			Yaygın olmayan
Uygulama yerinde deride bozulma		Yaygın olmayan	
Uygulama yerinde şişme		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan

	Dış genital siğil (3x/ hf,16 hf) N = 2292	Yüzeyel bazal hücreli karsinom (5x/hf, 6 hf) N = 185	Aktinik keratoz (3x/hf, 4 veya 8 hf) N = 252
Uygulama yerinde ülser			Yaygın olmayan
Uygulama yerinde vesiküller		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde sıcaklık			Yaygın olmayan
Letarji		Yaygın olmayan	
Rahatsızlık			Yaygın olmayan
İnflamasyon			Yaygın olmayan

c) Sıklıkla ortaya çıkan advers olaylar

Dış genital siğiller:

Plasebo kontrollü çalışmaların araştırmacılarından protokol talimatındaki klinik belirtileri (deri reaksiyonları) değerlendirmeleri istenmiştir. Bu protokol talimatındaki klinik belirtileri değerlendirmeleri, eritem (%61), erozyon (%30), ekzoriyasyon/pul pul dökülme/pullanma (%23) ve ödem (%14) gibi lokal deri reaksiyonlarının haftada 3 kez uygulanan İMİKİMOD ile (bkz. bölüm 4.4) bu plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yaygın olduğunu göstermektedir. Eritem gibi lokal deri reaksiyonları olasılıkla İMİKİMOD'un farmakolojik etkilerinin bir uzantısıdır.

Bu plasebo kontrollü çalışmalarda başlıca eritem (%44) olmak üzere uzak bölge deri reaksiyonları da, bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, İMİKİMOD ile temas etmiş olabilecek siğil içermeyen yerlerdeydi. Çoğu deri reaksiyonu hafif ila orta derecede ciddiyetteydi ve tedavinin kesilmesinden sonra 2 hafta içinde geçmiştir. Ancak, bazı vakalarda bu reaksiyonlar tedavi gerektirecek ve/veya kişinin iş yapmasını engelleyecek ciddiyette olmuştur. Çok nadir vakalarda üretra ağzındaki ciddi reaksiyonlar kadınlarda dizüri ile sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Yüzeyel bazal hücreli karsinom:

Plasebo kontrollü çalışmaların araştırmacılarından protokol talimatındaki klinik belirtileri (deri reaksiyonları) değerlendirmeleri istenmiştir. Bu protokol talimatındaki klinik belirtileri değerlendirmeleri, ciddi eritem (%31), ciddi erozyon (%13) ve ciddi kabuk bağlama ve kabuklanma (%19) haftada 5 kez uygulanan İMİKİMOD ile bu çalışmalarda yaygın olduğunu göstermektedir. Eritem gibi lokal deri reaksiyonları olasılıkla imikimod kremin farmakolojik

etkilerinin bir uzantısıdır.

İmikumod ile tedavi sırasında deri enfeksiyonları gözlenmiştir. Ciddi sekel bırakmazken, hasarlı deride enfeksiyon olasılığı her zaman dikkate alınmalıdır.

Aktinik keratoz:

İMİKİMOD ile 4 veya 8 hafta süreyle, haftada 3 kez uygulandığı klinik çalışmalarda en sık ortaya çıkan uygulama yeri reaksiyonları, hedef bölgede kaşıntı (%14) ve yanma (%5) idi. Ciddi eritem (%24) ve ciddi kabuk bağlama ve kabuklanma (%20) çok yaygındı. Eritem gibi lokal deri reaksiyonları olasılıkla İMİKİMOD'un farmakolojik etkilerinin bir uzantısıdır. Dinlenme dönemine ait bilgiler için bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.

İmikumod tedavisi sırasında deri enfeksiyonları gözlenmiştir. Ciddi sekel bırakmamıştır, hasarlı deride enfeksiyon olasılığı daima düşünülmelidir.

d) Tüm endikasyonlara uygulanabilir advers olaylar:

İmikumod krem kullanımını takiben lokalize hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon raporları alınmıştır. Takip bilgileri, bu cilt rengi değişikliklerinin bazı hastalarda kalıcı olabileceğini öne sürmektedir. Yüzeysel BHK tedavisinden sonra 5 yıllık 162 hastalık hasta takibinde, hastaların %37'sinde hafif bir hipopigmentasyon ve %6'sında orta derecede hipopigmentasyon gözlenmiştir. Hastaların %56'sında hipopigmentasyon görülmemiştir; hiperpigmentasyon bildirilmemiştir.

Aktinik keratoz tedavisinde imikumod kullanımının araştırıldığı klinik çalışmalar, tedavi yeri veya çevresindeki alanda %0.4 (5/1214) sıklıkta bir alopesi saptamıştır. Pazarlama sonrası yüzeysel BHK ve dış genital siğil tedavisi esnasında şüpheli alopesi bildirimleri alınmıştır.

Hemoglobin, beyaz kan hücresi, mutlak nötrofil ve trombosit sayılarında azalma, klinik çalışmalarda gözlenmiştir. Normal hematolojik rezerve sahip hastalarda bu azalmalar klinik olarak önemli değildir. Azalmış hematolojik rezerve sahip hastalar, klinik çalışmalarda çalışılmamıştır. Klinik girişim gerektiren hemotolojik parametrelerdeki azalmalar, pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir. Yükselmiş karaciğer enzimlerine ait pazarlama sonrası bildirimler vardır.

Otoimmün hastalık durumlarının alevlenmelerine ait çok seyrek bildirimler alınmıştır.

Eritema multiforme dahil uzak bölge dermatolojik ilaç reaksiyonlarına ait nadir vakalar klinik

çalışmalarda bildirilmiştir. Pazarlama sonrası bildirilen ciddi deri reaksiyonları eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu ve kutanöz lupus eritematosusu içermektedir.

e) Pediyarik Hastalar

İMİKİMOD, pediyatrik hastalarla yapılan kontrollü klinik çalışmalarda araştırılmış olup, sistemik reaksiyonlara yönelik herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Uygulama bölgesi reaksiyonları, taşıyıcıya kıyasla daha sık meydana gelmiştir. Bununla birlikte, bu reaksiyonların görülme sıklığı ve yoğunluğu yetişkinlerden farklı değildi. Pediyatrik hastalarda imikimodun neden olduğu ciddi advers reaksiyona yönelik kanıt bulunmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; Tel:0800 314 00 08; Faks:0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi:

Topikal olarak uygulandığında, perkutanöz emilimi minimal olduğundan İMİDARA'nın sistemik doz aşımı olası değildir. Tavşanlardaki çalışmalarda dermal letal dozu 5 g/kg'dan daha büyük bulunmuştur. Sürekli dermal doz aşımı şiddetli lokal deri reaksiyonlarıyla sonuçlanabilir. Yaklaşık olarak 16 saşe içeriğine tekabül eden 200 mg'lık imikimod tek dozun kazaen ağız yolundan alınmasını takiben, bulantı, kusma, baş ağrısı, miyalji ve ateş ortaya çıkmıştır. 200 mg ya da daha fazla imikimodun birden fazla oral dozlarını takiben kaydedilen, klinik açıdan en ciddi advers olay olarak hipotansiyon görülmüş ve bu durum oral ya da intravenöz sıvı uygulamasını takiben düzelmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler:

Farmakoterapötik grup: Topikal kullanım için kemoterapötik, antiviraller

ATC Kodu: D06BB10

İmikimod bir immün yanıt düzenleyicisidir. Doygunluğa ulaşabilir bağlama çalışmaları immün hücrelerde imikimod için membran reseptör varlığını düşündürmektedir. İmikimodun direkt bir antiviral etkisi yoktur. Hayvan modellerinde imikimod viral enfeksiyonlara karşı etkilidir ve alfa interferon ve diğer sitokinlerin indüksiyonuyla antitümör ajan olarak etki göstermektedir. Ayrıca genital siğil dokusuna İMİDARA krem uygulamasını takiben alfa interferon ve diğer sitokinlerin indüksiyonu klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Topikal İMİDARA krem uygulamasını takiben alfa interferon ve diğer sitokinlerin sistemik düzeylerindeki artışlar bir farmakokinetik çalışmada gösterilmiştir.

Dış genital siğiller

Klinik Etkinlik

Üç adet Faz III pivot etkinlik çalışmasının sonuçları 16 haftalık imikimod tedavisinin, tedavi edilen siğillerin tam temizlenmesi olarak ölçüldüğünde, taşıyıcı ile tedaviye kıyasla anlamlı şekilde daha etkili olduğunu göstermiştir.

İmikimod ile tedavi edilen 119 kadında, birleşik tam temizlenme oranı %60, taşıyıcı ile tedavi edilen 105 hastada ise oran %20 olmuştur (%95 GA, oran farkı: %20 - %61, $p<0.001$). Siğillerinden tam temizlenmeye ulaşan bu imikimod hastalarında medyan temizlenme süresi 8 hafta idi.

İmikimod ile tedavi edilen 157 erkekte, birleşik tam temizlenme oranı %23 idi, taşıyıcı ile tedavi edilenler 161 hastada ise oran %5 olmuştur (%95 GA, oran farkı: %3 - %36, $p<0.001$). Siğillerinden tam temizlenmeye ulaşan bu imikimod hastalarında medyan temizlenme süresi 12 hafta idi.

Yüzeysel bazal hücreli karsinom

Klinik Etkinlik

Altı hafta süre ile haftada 5 kez uygulanan imikimodun etkinliği iki çift-kör taşıyıcı kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir. En az 0.5 cm²'lik büyüklükte ve en fazla 2 cm çapındaki hedef tümörlerin, primer yüzeysel bazal hücreli karsinom oldukları histolojik olarak

doğrulanmıştır. Göz, burun, ağız, kulaklar veya saç çizgisinin 1 cm içerisinde yerleşik tümörler çalışma dışı bırakılmıştır. Bu iki çalışmaya ait veri havuzunun analizinde, hastaların %82'sinde (152/185) histolojik temizlenme kaydedilmiştir. Klinik değerlendirme de dahil edildiğinde, birleşik sonlanım ile temizlenme hastaların %75'inde (139/185) kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, sırasıyla %3 (6/179) ve %2 (3/179) taşıyıcı grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Tedavi periyodu sırasında görülen lokal deri reaksiyonlarının (eritem vb) şiddeti ile bazal hücreli karsinomun tam temizlenmesi arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Beş yıllık, uzun dönem kontrollü olmayan açık tasarımlı bir çalışmanın verileri başlangıçta tedavi alan tüm kişilerin tahmini %77,9' unun [%95 GA (%71,9, %83,8)] klinik olarak temizlendiği ve 60 ay temiz kaldıklarını göstermektedir.

Aktinik keratoz

Klinik Etkinlik

Birbirinden 4 haftalık tedavisiz dönem ile ayrılan, bir veya iki 4 haftalık tedavi kürü ile haftada 3 kez uygulanan imikimodun etkinliği, iki çift-kör taşıyıcı kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar saçlı kafa derisi ya da yüzde 25 cm²'lik bir tedavi alanında klinik olarak tipik, görülebilir, ayrıştırılabilir, hiperkeratotik ve hipertrofik olmayan aktinik keratoz lezyonlarına sahipti. 4 ila 8 AK lezyonu tedavi edilmiştir. Birleştirilmiş çalışmalarda tam temizlenme oranı (imikimod eksi plasebo) %46,1 idi (GA %39,0, %53,1).

İki kombine gözlemsel çalışmanın 1 yıllık verileri, bir veya iki tedavi küründen sonra klinik olarak temizlenmiş hastalarda %27'lik (35/128 hasta) bir tekrarlama oranı göstermektedir. Her bir lezyonun tekrarlama oranı %5,6 (41/737) idi. Taşıyıcı tedavisi için tekrarlama oranları %47 (8/17 hasta) ve %7,5 (6/80 lezyon) olmuştur.

Açık etiketli, randomize, kontrollü iki klinik çalışmada, aktinik keratoz olan hastalarda imikimodun uzun dönem etkileri, in situ veya invaziv skuamöz hücreli karsinoma (SCC) progresyon riski açısından topikal diklofenak ile karşılaştırılmıştır. Tedaviler, resmi olarak önerildiği gibi uygulanmıştır. Tedavi uygulanan AK alanında lezyonların tamamen kaybolmaması durumunda ilave tedavi döngülerine başlanabilmektedir. Tüm hastalar, tedaviyi bırakana kadar veya randomizasyondan 3 yıl sonrasına kadar takip edilmiştir. Bulgular, iki

çalışmaya ilişkin bir meta-analizden elde edilmiştir.

Çalışmalara toplam 482 hasta dahil edilmiş olup, 481 hastaya çalışma tedavileri uygulanmıştır ve bu hastalardan 243'ü imikuimod, 238'i topikal diklofenak tedavisi almıştır. Tedavi uygulanan AK alanı, her iki tedavi grubunda yaklaşık 40 cm²'lik bitişik bölgenin bulunmasıyla, kelleşme olan kafa derisinde veya yüzde yerleşim göstermiş ve başlangıçta klinik açıdan tipik AK lezyonlarının medyan sayısı 7 olarak belirlenmiştir. 3 yıllık çalışma dönemi boyunca 3 veya daha fazla imikuimod tedavi kürü alan 90 hastaya ve 5 veya daha fazla imikuimod tedavi kürü alan 80 hastaya ilişkin klinik deneyim mevcuttur.

Primer sonlanım noktası olan histolojik progresyon açısından, imikuimod grubundaki 13/242 hastada (%5,4) ve diklofenak grubundaki 26/237 hastada (%11) 3 yıl içinde in situ veya invaziv SCC'ye histolojik progresyon meydana geldiği belirlenmiş ve -%5,6'lık bir fark kaydedilmiştir (%95 GA: -%10,7 ila -%0,7). Bu hastalardan, imikimod grubundaki 4/242 hastada (%1,7) ve diklofenak grubundaki 7/237 hastada (%3) 3 yıllık dönem içinde invaziv SCC'ye histolojik progresyon oluştuğu belirlenmiştir.

İmikimod tedavisi uygulanan toplam 126/242 hastada (%52,1) ve topikal diklofenak tedavisi uygulanan 84/237 hastada (%35,4), tedavi uygulanan AK alanında 20. haftada (yani ilk tedavi döngüsünün sona ermesinden yaklaşık 8 hafta sonra) tam klinik klirens gözlenmiş olup, %16,6'lık bir fark kaydedilmiştir (%95 GA: %7,7 ila %25,1). Tedavi uygulanan AK alanında tem klinik klirens belirlenen hastalarda, AK lezyonlarının rekürrensi değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda, tam klirens elde edilen alanda en az bir AK lezyonu gözlenen hastalarda rekürrens oluştuğu kabul edilmiş ve reküran lezyon, önceki klirens oluşan lezyonla aynı bölgede oluşan veya tedavi uygulanan AK alanındaki herhangi bir yerde yeni belirlenen lezyon olarak tanımlanmıştır. Tedavi uygulanan alanda AK lezyonlarının rekürrens riski (yukarıda tanımlanmıştır); 12. aya kadar -%10,3'lük bir farkla (%95 GA: -%23,6 ila %3,3), imikuimod tedavisi uygulanan hastalarda %39,7 (50/126 hasta) ve topikal diklofenak tedavisi uygulanan hastalarda %50 (42/84 hasta), 36. aya kadar ise -%7,1'lik bir farkla (%95 GA: -%19 ila %5,7), imikuimod tedavisi uygulanan hastalarda %66,7 (84/126 hasta) ve topikal diklofenak tedavisi uygulanan hastalarda %73,8 (62/84 hasta) olarak belirlenmiştir.

Tam klirens sağlanan alanda reküran AK lezyonları oluşan (yukarıda tanımlanmıştır) hastanın ilave imikuimod tedavi döngüsü ardından yeniden tam klirens elde etme olasılığı yaklaşık %80 olarak belirlenirken, topikal diklofenak ile yeniden tedavi için söz konusu olasılık yaklaşık %50 olarak kaydedilmiştir.

Pediyatrik hastalar:

Onaylı endikasyonları olan genital siğil, aktinik keratoz ve yüzeysel bazal hücreli karsinom genelde pediyatrik popülasyonda görülmeyen durumlardır ve çalışılmamıştır. İMİDARA krem dört randomize, taşıyıcı kontrollü, çift-kör denemede molloskum kontagiosumu olan yaşları 2 ila 15 arasında değişen çocuklarda değerlendirilmiştir (imikimod n=576, taşıyıcı n=313). Bu çalışmalar, test edilen dozaj rejimlerinde (3x/hafta ≤16 hafta süreyle ve 7x/hafta, ≤8 hafta süreyle) imikimodun etkinliğini gösterememiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler:

Genel özellikler

Dış genital siğiller, yüzeysel bazal hücreli karsinom ve aktinik keratoz:

İnsanlarda, topikal olarak uygulanan tek doz radyoaktif işaretli imikimodun %0.9'undan daha azı deriden emilmektedir. Sistemik dolaşıma geçen ilacın bu küçük miktarı yaklaşık olarak 1/3 oranında hem idrar yolu ile hem de dışkıyla hızlı bir şekilde elimine olmaktadır. Tek doz veya birden fazla topikal doz uygulamalarından sonra ilacın ölçülebilen düzeyleri (> 5 ng/ml) serumda saptanamamıştır.

İlaca sistemik maruziyet (perkutanöz penetrasyon) işaretli [¹⁴C] imikimodun idrar ve dışkıda saptanmasından hesaplanmıştır.

Aktinik keratozlu 58 hastanın derisinden imikimod %5 kremin minimal sistemik Emilimi 16 hafta süreyle haftada 3 kez verilmesiyle gözlenmiştir. Bu çalışmada deriden Emilimin derecesi ilk doz ile son doz arasında önemli ölçüde değişmemiştir. 16 haftalık çalışma sonunda serum doruk ilaç konsantrasyonu, 9 ila 12. saatler arasında gözlenmiştir ve yüze uygulamada (12.5 mg, 1 tek-kullanımlık saşe), saçlı deri bölgesine uygulamada (25 mg, 2 saşe) ve eller/kollara uygulamada (75 mg, 6 saşe) sırasıyla 0.1, 0.2 ve 1.6 ng/ml olmuştur. Uygulama yüzey alanı saçlı deri ve eller/kollar

gruplarında kontrollü değildi. Doz orantısallığı gözlenmemiştir. Görünür yarılanma ömrü, daha önceki bir çalışmadaki deri altı dozlamayı takiben gözlenen 2 saatlik yarılanma ömründen yaklaşık olarak 10 kat daha büyük olduğu hesaplanmıştır, bu da ilacın deride uzamış bir retansiyonu olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda 16. haftada idrarla atılım, uygulanan dozun %0.6'sından daha azdı.

Pediyatrik hastalar:

Molloskum contagiosumlu (MC) pediyatrik hastalarda tek veya birden fazla topikal uygulamadan sonra imikimodun farmakokinetik özellikleri araştırılmıştır. Sistemik maruziyet verileri, 6-12 yaşlarındaki pediyatrik hastalarda MC lezyonlu deriye topikal uygulamayı takiben imikimodun emilim derecesinin düşük olduğunu ve sağlıklı erişkinlerdeki ve aktinik keratoz ya da yüzeysel bazal karsinomlu erişkinlerde gözlenenle kıyaslanabilir olduğunu göstermektedir. 2-5 yaş arasındaki daha küçük çocuklardaki emilim, C_{max} değerlerine dayalı olarak erişkinlere kıyasla daha yüksekti.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Klinik olmayan veriler, güvenlilik, mutajenisite ve teratojenisite geleneksel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir zarar verici etki ile ilişkili değildi.

Dört-aylık sıçan dermal toksisite çalışmasında, 0.5 ve 2.5 mg/kg dozda anlamlı şekilde azalmış vücut ağırlığı ve artmış dalak ağırlığı gözlenmiştir; benzer etkiler dört aylık fare dermal çalışmasında görülmemiştir. Lokal dermal iritasyon, özellikle yüksek dozlarda her iki türde de gözlenmiştir.

İki-yıllık fare karsinojenisite çalışmasında haftada üç gün dermal uygulama, uygulama bölgesinde tümör oluşturmamıştır. Ancak, tedavi edilen hayvanlar arasında hepatosellüler tümör insidansı kontrollere göre daha büyüktü. Bu durumun mekanizması bilinmemektedir, ancak imikimodun insan derisinden sistemik emilimi düşük olduğundan, sistemik maruziyet nedeniyle insanlar için risk düşük olacaktır. Dahası sıçanlarda 2-yıllık oral uygulama sonucunda vücudun herhangi bir yerinde tümör oluşmamıştır.

İmikimod krem, simülasyonlu solar ultraviyole radyasyona (UVR) maruz kalan tüysüz albino farelerde yürütülen fotokarsinojenisite deneyinde değerlendirilmiştir. Hayvanlara 40 hafta süre ile haftada 3 kez imikimod uygulanmış ve haftada 5 gün ışınlanmıştır. Fareler toplam 52 haftalık süre için ek bir 12 hafta daha izlenmiştir. Düşük UVR kontrol grubuna kıyasla taşıyıcı krem uygulanan

fare grubunda tümörler daha erken ve daha fazla sayıda ortaya çıkmıştır. Bunun insanlar için önemi bilinmemektedir. Topikal İMİKİMOD krem uygulaması, herhangi bir dozda taşıyıcı krem grubuna kıyasla tümör artışına neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif ترکیبی

Benzil alkol

Metil Paraben

Propil Paraben

Propilen Glikol

Gliserin

Beyaz Yumuşak Vazelin

Setil Alkol

Stearil Alkol

Polisorbat 60

Sorbitan Stearat 60

İsostearik Asit

Ksantan Zamkı

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Saşeler açılıp bir kez kullanıldıktan sonra tekrar kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

250 mg krem içeren 12 tek kullanımlık Alüminyum folyo saşe/kutuda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Argis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Batı Sitesi Mahallesi 2307. Cadde Gersan Sanayi Sitesi No: 80-82-84
Yenimahalle/Ankara/TÜRKİYE

Tel: 0 312 255 54 74

Fax: 0 312 255 54 72

8. RUHSAT NUMARASI

2021/435

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 08.11.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ