# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imikeraderm, 50 mg/g, krem

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 12,5 mg imikwimodu w 250 mg kremu (5%).
100 mg kremu zawiera 5 mg imikwimodu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
metylu parahydroksybenzoesan (E 218) 2,0 mg/g kremu
propylu parahydroksybenzoesan (E 216) 0,2 mg/g kremu
alkohol cetylowy 22,0 mg/g kremu
alkohol stearylowy 31,0 mg/g kremu
alkohol benzylowy 20,0 mg/g kremu
butylohydroksytoluen (E 321) 0,0015 mg/g kremu

Każda saszetka zawiera 5 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem
Produkt leczniczy Imikeraderm jest homogennym kremem, o barwie białej do jasnożółtej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imikeraderm jest wskazany w miejscowym leczeniu:

- rogowacenia słonecznego (ang. actinic keratoses – AKs) - bez cech przerostu i hiperkeratozy, o typowym przebiegu klinicznym - na twarzy lub owłosionej skórze głowy, u pacjentów z wydolnym układem immunologicznym, w przypadku gdy wielkość lub liczba zmian ograniczają skuteczność i (lub) możliwość zastosowania krioterapii oraz gdy inne metody miejscowego leczenia są przeciwwskazane lub mniej odpowiednie.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:
Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza. Imikwimod w postaci kremu należy nakładać 3 razy w tygodniu (np. w poniedziałek, środę oraz piątek) przez cztery tygodnie przed snem i pozostawić na skórze przez około 8 godzin. Należy nałożyć krem w ilości wystarczającej do pokrycia leczonego miejsca. Po 4 tygodniach od zakończenia leczenia należy ocenić, czy rogowacenie słoneczne ustąpiło. Jeżeli zmiany utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez kolejne cztery tygodnie.

Maksymalna zalecana dawka to jedna saszetka.

Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia silnych miejscowych stanów zapalnych (patrz punkt 4.4) lub w przypadku wystąpienia zakażenia w obrębie leczonego miejsca. W przypadku zakażenia należy zastosować odpowiednie metody leczenia. Każdy okres leczenia nie powinien przekraczać 4 tygodni, nawet w przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego lub przerwy w leczeniu.

Jeżeli badanie kontrolne przeprowadzone około 8 tygodni po ostatnim, trwającym 4 tygodnie okresie leczenia wykaże, że zmiany w leczonym miejscu nie ustąpiły całkowicie, można rozważyć dodatkowy 4-tygodniowy okres leczenia.

Zalecane jest inne leczenie, jeśli leczone zmiany (leczona zmiana) nie wykażą wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym Imikeraderm.

W przypadku wystąpienia nawrotu zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego, które ustąpiły po jednym lub dwóch okresach leczenia, można powtórzyć stosowanie jednego lub dwóch dodatkowych okresów leczenia kremem Imikeraderm, z zachowaniem co najmniej 12-tygodniowej przerwy w leczeniu (patrz punkt 5.1).

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien nałożyć krem gdy tylko sobie o tym przypomni, a następnie powinien kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami. Jednak nie należy stosować kremu częściej niż raz na dobę.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania imikwimodu u dzieci i młodzieży w zatwierdzonym wskazaniu. Produktu leczniczego Imikeraderm nie należy stosować u dzieci i młodzieży z mięczakiem zakaźnym ze względu na brak skuteczności w tym wskazaniu (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania
Przed nałożeniem preparatu imikwimod w postaci kremu pacjenci powinni umyć leczony obszar wodą z łagodnym mydłem i starannie wysuszyć. Należy nałożyć ilość kremu wystarczającą do pokrycia leczonego miejsca. Krem należy wcierać aż do całkowitego wniknięcia do skóry. Krem należy nakładać wieczorem przed snem i pozostawić na skórze przez około 8 godzin. W tym czasie nie należy korzystać z kąpieli ani prysznica. Po tym okresie imikwimod w postaci kremu należy zmyć wodą z łagodnym mydłem. Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie. Przed nałożeniem i po nałożeniu kremu należy dokładnie umyć ręce.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Unikać kontaktu z oczami, wargami i nozdrzami.

Imikwimod może zaostrzać stany zapalne skóry.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania imikwimodu w postaci kremu u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (patrz punkt 4.5). W tej grupie pacjentów zaleca się dokonanie bilansu korzyści z leczenia imikwimodem i zagrożeń wynikających z ryzyka pogorszenia choroby autoimmunologicznej.

Imikwimod w postaci kremu należy stosować ostrożnie u pacjentów po przeszczepieniach narządów (patrz punkt 4.5). W tej grupie pacjentów zaleca się przeprowadzenie bilansu korzyści z leczenia imikwimodem i zagrożeń wynikających z ryzyka odrzucenia przeszczepu lub reakcji przeszczepu przeciwko gospodarzowi.

Nie zaleca się stosowania imikwimodu w postaci kremu dopóty, dopóki skóra nie wygoi się po uprzednio stosowanych lekach lub po zabiegu chirurgicznym.

Stosowanie na uszkodzoną skórę może spowodować zwiększone ogólnoustrojowe wchłanianie imikwimodu prowadzące do zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.8 i 4.9)

Podczas leczenia imikwimodem w postaci kremu nie zaleca się stosowania opatrunku okluzyjnego.

Rzadko, tylko po kilkakrotnym zastosowaniu imikwimodu w postaci kremu mogą wystąpić miejscowe stany zapalne o znacznym nasileniu, przebiegające z wysiękiem lub powstawaniem nadżerek. Miejscowym reakcjom skórnym mogą towarzyszyć (lub nawet je poprzedzać) ogólne podmiotowe i przedmiotowe objawy grypopodobne, w tym złe samopoczucie, gorączka, nudności, bóle mięśni i dreszcze. W takich przypadkach należy rozważyć przerwanie leczenia.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania imikwimodu w postaci kremu u pacjentów ze zmniejszoną rezerwą układu krwiotwórczego (patrz punkt 4.8.c).

W przypadku leczenia zmian chorobowych o objawach klinicznych nietypowych dla rogowacenia słonecznego lub zmian budzących podejrzenie nowotworu należy pobrać wycinek, aby ustalić odpowiednią metodę leczenia.

Nie oceniono skuteczności leczenia imikwimodem rogowacenia słonecznego powiek, wewnętrznych powierzchni nozdrzy lub uszu ani warg (czerwieni wargowej).

Istnieją bardzo ograniczone dane na temat leczenia imikwimodem zmian o typie rogowacenia słonecznego umiejscowionych poza twarzą i owłosioną skórą głowy. Dostępne dane na temat leczenia rogowacenia słonecznego na skórze przedramion i rąk nie potwierdzają jego skuteczności na tym obszarze dlatego leczenie takich przypadków nie jest zalecane.

Nie zaleca się stosowania imikwimodu w leczeniu rogowacenia słonecznego z cechami znacznej hiperkeratozy lub przerostu, (np. w przypadku rogów skórnych).

Podczas leczenia, do czasu zagojenia zmian chorobowych, wygląd zmienionego chorobowo miejsca na skórze może być znacząco inny niż wygląd normalnej skóry. Miejscowe reakcje skórne występują często, jednak zwykle zmniejszają się stopniowo podczas leczenia lub ustępują po zaprzestaniu stosowania imikwimodu w postaci kremu. Istnieje związek pomiędzy całkowitym ustępowaniem zmian a nasileniem miejscowych reakcji skórnych (np. rumienia). Wspomniane miejscowe reakcje skórne mogą być związane z pobudzeniem miejscowej odpowiedzi immunologicznej. Jeżeli jest to konieczne, ze względu na dyskomfort lub nasilenie miejscowej reakcji skórnej, można zastosować kilkudniową przerwę w leczeniu. Leczenie preparatem imikwimod w postaci kremu można wznowić, gdy reakcja skórna ulegnie złagodzeniu.

Każdy okres leczenia nie powinien trwać dłużej niż 4 tygodnie, również w przypadku pominięcia dawki lub przerwy w leczeniu.

Skuteczność kliniczną leczenia można ocenić po zakończeniu procesu regeneracji skóry, po około 4 - 8 tygodniach od zakończenia leczenia.

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w postaci kremu u pacjentów z upośledzoną odpornością.

Informacje dotyczące ponownego leczenia zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego, które ustąpiły po jednym lub dwóch okresach leczenia, podano w punkcie 4.2 i 5.1.

Dane pochodzące z otwartego badania klinicznego sugerują, że odsetek całkowitego ustąpienia objawów rogowacenia słonecznego jest mniejszy u pacjentów, u których występuje ponad 8 ognisk rogowacenia słonecznego niż u pacjentów z mniej niż 8 ogniskami.

Powierzchnię skóry, na którą nałożono krem, należy chronić przed ekspozycją na światło słoneczne.

Imikeraderm zawiera metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan (E 218 i E 216), które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Imikeraderm zawiera alkohol cetylowy i alkohol stearylowy, które mogą powodować miejscową reakcję skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry).

Imikeraderm zawiera alkohol benzylowy, który może powodować reakcje alergiczne i łagodne miejscowe podrażnienia.

Imikeraderm zawiera butylohydroksytoluen (E 321), który może powodować miejscową reakcję skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, w tym z lekami immunosupresyjnymi. Interakcje z lekami o działaniu ogólnoustrojowym są ograniczone ze względu na minimalną przezskórną absorpcję imikwimodu w postaci kremu.

Ze względu na to, że imikwimod w postaci kremu wykazuje działanie pobudzające układ odpornościowy, należy stosować go ostrożnie u pacjentów, u których jest stosowane leczenie immunosupresyjne (patrz punkt 4.4.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią
Ponieważ po pojedynczej dawce i wielokrotnych dawkach podanych miejscowo nie wykrywano w surowicy mierzalnych stężeń imikwimodu (>5 ng/mL), nie można udzielić specjalnej porady dotyczącej stosowania lub niestosowania leku u kobiet karmiących piersią.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Imikeraderm nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

a) Ogólny opis:

W osiowych badaniach klinicznych, w których podawano imikwimod 3 razy tygodniowo przez maksymalnie dwa 4-tygodniowe cykle leczenia, 56% pacjentów stosujących imikwimod zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. We wspomnianych badaniach klinicznych najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, kwalifikowanym jako prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem imikwimodem, były odczyny w miejscu stosowania (występujące u 22% pacjentów leczonych imikwimodem w postaci kremu). Pacjenci otrzymujący imikwimod zgłaszali również ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym bóle mięśniowe (2%).

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane w badaniach III fazy z grupą kontrolną otrzymującą podłoże leku, obejmujących 252 pacjentów z rogowaceniem słonecznym. Uznaje się, że wymienione zdarzenia niepożądane były co najmniej częściowo związane z leczeniem imikwimodem.

b) Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych:

Częstość występowania zdefiniowano jako „bardzo często" (≥1/10), „często" (≥1/100 do <1/10) i „niezbyt często" (≥1/1000 do <1/100). Nie opisano odnotowanych w badaniach klinicznych działań występujących z mniejszą częstością.

| | |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** | |
| Zakażenie | Niezbyt często |
| Krosty | Niezbyt często |
| Zapalenie błony śluzowej nosa | Niezbyt często |
| Grypa | Niezbyt często |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** | |
| Limfadenopatia | Niezbyt często |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** | |
| Anoreksja | Często |
| **Zaburzenia psychiczne:** | |
| Depresja | Niezbyt często |
| **Zaburzenia układu nerwowego:** | |
| Bóle głowy | Często |
| **Zaburzenia oka:** | |
| Podrażnienie spojówek | Niezbyt często |
| Obrzęk powiek | Niezbyt często |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** | |
| Przekrwienie błony śluzowej nosa | Niezbyt często |
| Ból gardła lub krtani | Niezbyt często |
| **Zaburzenia żołądka i jelit:** | |
| Nudności | Często |
| Biegunka | Niezbyt często |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** | |
| Rogowacenie słoneczne | Niezbyt często |
| Rumień | Niezbyt często |
| Obrzęk twarzy | Niezbyt często |
| Owrzodzenie skóry | Niezbyt często |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** | |
| Ból mięśni | Często |
| Ból stawów | Często |
| Ból kończyny | Niezbyt często |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** | |
| Świąd w miejscu podania | Bardzo często |
| Ból w miejscu podania | Często |
| Pieczenie w miejscu podania | Często |
| Podrażnienie w miejscu podania | Często |
| Rumień w miejscu podania | Często |
| Odczyn w miejscu podania | Często |
| Krwawienie w miejscu podania | Niezbyt często |
| Grudki w miejscu podania | Niezbyt często |
| Parestezje w miejscu podania | Niezbyt często |
| Zmęczenie | Często |

| | |
|---|---|
| Gorączka | Niezbyt często |
| Osłabienie | Niezbyt często |
| Dreszcze | Niezbyt często |
| Wydzielina w miejscu podania | Niezbyt często |
| Przeczulica w miejscu podania | Niezbyt często |
| Zapalenie w miejscu podania | Niezbyt często |
| Obrzęk w miejscu podania | Niezbyt często |
| Łuszczenie w miejscu podania | Niezbyt często |
| Blizna w miejscu podania | Niezbyt często |
| Obrzmienie w miejscu podania | Niezbyt często |
| Owrzodzenie w miejscu podania | Niezbyt często |
| Pęcherzyki w miejscu podania | Niezbyt często |
| Wzrost ciepłoty tkanek w miejscu podania | Niezbyt często |
| Uczucie dyskomfortu | Niezbyt często |
| Zapalenie | Niezbyt często |

c) Często występujące działania niepożądane

W badaniach klinicznych, w których podawano imikwimod w postaci kremu 3 razy w tygodniu przez 4 lub 8 tygodni do najczęściej występujących reakcji w miejscu podania należały: świąd (14%) oraz pieczenie (5%) leczonej okolicy. Silny rumień (24%) oraz złuszczanie lub tworzenie się strupów (20%) występowały bardzo często. Miejscowe reakcje skórne, np. rumień, są prawdopodobnie następstwem dodatkowych działań farmakologicznych imikwimodu w postaci kremu. Informacje na temat okresów przerwy w leczeniu - patrz punkty 4.2 i 4.4.

Podczas leczenia preparatem imikwimod obserwowano zakażenia skóry. Wprawdzie nie doszło do poważnych następstw, jednak w przypadku uszkodzenia ciągłości skóry zawsze należy uwzględniać możliwość zakażenia.

Donoszono o miejscowych odbarwieniach lub przebarwieniach po stosowaniu imikwimodu w postaci kremu. Informacje uzyskane z badań kontrolnych sugerują, że zmiany zabarwienia skóry u niektórych pacjentów mogą być trwałe.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia rogowacenia słonecznego imikwimodem częstość występowania łysienia w miejscu aplikacji kremu lub jego otoczeniu wynosiła 0,4% (5 z 1214).

W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie stężenia hemoglobiny, białych krwinek, bezwzględnej liczby neutrofilów i trombocytów. Uważa się, że nie jest to istotne klinicznie u pacjentów z prawidłową rezerwą układu krwiotwórczego. Badania kliniczne nie obejmowały pacjentów z nieprawidłową rezerwą układu krwiotwórczego. W raportach otrzymanych po wprowadzeniu preparatu do obrotu opisywano również zmniejszenie wartości parametrów hematologicznych, wskazujące na konieczność leczenia. Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego odnotowano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadko zgłaszano zaostrzenie przebiegu chorób autoimmunologicznych.

W badaniach klinicznych rzadko zgłaszano przypadki reakcji skórnych występujących w miejscach nie związanych z miejscem występowania choroby, w tym rumień wielopostaciowy. Ciężkie reakcje skórne zgłaszane po wprowadzeniu preparatu do obrotu obejmowały rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz skórną postać tocznia rumieniowatego.

d) Dzieci i młodzież

Przeprowadzono kontrolowane badania kliniczne imikwimodu w grupie dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1). Nie było dowodów na działanie ogólnoustrojowe. Reakcje w miejscu podania częściej występowały po podaniu imikwimodu, niż podłoża. Częstość występowania i nasilenie tych reakcji

nie różniło się jednak od obserwowanych podczas stosowania imikwimodu u dorosłych zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami. Brak danych o ciężkich działaniach niepożądanych spowodowanych przez imikwimod u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### 4.9 Przedawkowanie

Podczas stosowania miejscowego jest mało prawdopodobne ogólnoustrojowe przedawkowanie imikwimodu w postaci kremu, ze względu na minimalne wchłanianie przezskórne. Badania na królikach wykazały, że w przypadku podania imikwimodu na skórę śmiertelna dawka jest większa niż 5g/kg mc. Długotrwałe przedawkowywanie imikwimodu w postaci kremu może spowodować wystąpienie ciężkich miejscowych odczynów skórnych.
Po przypadkowym spożyciu pojedynczej dawki 200 mg imikwimodu, co odpowiada zawartości około 16 saszetek, mogą wystąpić nudności, wymioty, ból głowy, bóle mięśniowe i gorączka.
Po wielokrotnym doustnym podaniu dawki ≥ 200 mg najcięższym klinicznie, zgłoszonym zdarzeniem niepożądanym był spadek ciśnienia, który ustąpił po doustnym lub dożylnym podaniu płynów.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyki do stosowania miejscowego, leki przeciwwirusowe.
Kod ATC: D06B B10.

Imikwimod jest modulatorem odpowiedzi immunologicznej. Badania wysycenia wiązań sugerują, że na komórkach odpowiedzi immunologicznej istnieje receptor błonowy dla imikwimodu. Imikwimod nie posiada bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej. W modelowych badaniach na zwierzętach imikwimod jest skutecznym środkiem przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym, głównie w związku z indukcją interferonu alfa i innych cytokin. W badaniach klinicznych wykazano indukcję interferonu alfa i innych cytokin po podaniu imikwimodu w postaci kremu na brodawki narządów płciowych.

W badaniach farmakokinetycznych wykazano wzrost poziomu interferonu alfa i innych cytokin w ustroju po miejscowym podaniu imikwimodu.

Skuteczność kliniczna

W dwóch badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą podłoże kremu, analizowano skuteczność imikwimodu podawanego 3 razy w tygodniu w jednym lub dwóch 4-tygodniowych cyklach leczenia z 4-tygodniowym okresem przerwy w leczeniu. U pacjentów rozpoznano typowe, widoczne gołym okiem, nieznaczne zmiany charakterystyczne dla rogowacenia słonecznego, bez cech hiperkeratozy i przerostu, zlokalizowane na

ciągłym obszarze twarzy lub owłosionej skórze głowy, o powierzchni 25 $cm^2$. Kuracji poddano 4-8 ognisk rogowacenia słonecznego. Całkowity odsetek wyleczenia (imikwimod minus placebo) dla wszystkich badań wyniósł 46,1% (CI 39,0%, 53,1%).

Łączna analiza danych, pochodzących z 2 badań, polegających na rocznej obserwacji pacjentów wskazuje, że częstość występowania nawrotów choroby po 12 miesiącach wyniosła 27% (35/128 pacjentów) u tych uczestników badania kontrolnego, u których ustąpiły objawy kliniczne po 1 lub 2 cyklach leczenia. Częstość występowania nawrotów pojedynczych zmian wyniosła 5,6% (41/737). Odsetek występowania nawrotów u pacjentów, którym podano podłoże wyniosła odpowiednio 47% (8/17 pacjentów) i 7,5% (6/80 ognisk).

W dwóch kontrolowanych, randomizowanych badaniach klinicznych i otwartą próbą porównywano długotrwałe wyniki leczenia imikwimodem do leczenia diklofenakiem stosowanym miejscowo u pacjentów z rogowaceniem słonecznym, w odniesieniu do ryzyka przekształcenia się zmian w postać przedinwazyjną (*in situ*) lub inwazyjną raka płaskonabłonkowego. Leczenie stosowano zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Jeśli w leczonych obszarach rogowacenia słonecznego zmiany nie ustępowały całkowicie, można było rozpocząć dodatkowe okresy leczenia. Wszystkich pacjentów obserwowano do czasu wycofania z badania lub do 3 lat po randomizacji. Uzyskane wyniki pochodzą z metaanalizy danych z obydwu badań.

Spośród łącznej liczby 482 pacjentów włączonych do badania, 481 pacjentów otrzymało leczenie, w tym 243 pacjentów leczono imikwimodem i 238 pacjentów diklofenakiem stosowanym miejscowo. Leczone obszary rogowacenia słonecznego o ciągłej powierzchni około 40 $cm^2$, były zlokalizowane na nieowłosionej skórze głowy lub twarzy, w obydwu leczonych grupach ze średnią liczbą 7 początkowych zmian rogowacenia słonecznego o typowym przebiegu klinicznym. Uzyskano doświadczenie kliniczne z 3-letniego okresu badania, w którym u 90 pacjentów zastosowano 3 lub więcej okresów leczenia imikwimodem, u 80 pacjentów zastosowano 5 lub więcej okresów leczenia imikwimodem.

Jeśli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. histologiczną progresję, wykazano że doszło do histologicznej progresji zmian do postaci przedinwazyjnej (in situ) lub inwazyjnej raka płaskonabłonkowego w ciągu 3 lat w sumie u 13 spośród 242 pacjentów (5,4%) w grupie leczonej imikwimodem i u 26 spośród 237 pacjentów (11,0%) w grupie leczonej diklofenakiem, przy czym różnica wyniosła -5,6% (95% CI: -10,7% do - 0,7%). Histologiczną progresję zmian do postaci inwazyjnej raka płaskonabłonkowego w okresie 3 lat wykazano u 4 spośród 242 pacjentów (1,7%) w grupie leczonej imikwimodem i u 7 spośród 237 pacjentów (3,0%) w grupie leczonej diklofenakiem.
W sumie, u 126 spośród 242 pacjentów leczonych imikwimodem (52,1%) i u 84 spośród 237 pacjentów leczonych diklofenakiem stosowanym miejscowo (35,4%), stwierdzono całkowite ustąpienie objawów klinicznych w leczonych obszarach rogowacenia słonecznego po upływie 20 tygodni (tj. około 8 tygodni od zakończenia pierwszego okresu leczenia); różnica wyniosła 16,6% (95% CI: 7,7% do 25,1%). Pacjenci z całkowitym ustąpieniem objawów klinicznych w leczonych obszarach rogowacenia słonecznego byli oceniani w zakresie wystąpienia nawrotu zmian rogowacenia słonecznego. W badaniach tych jako nawrót zmian u pacjenta liczono zaobserwowaną przynajmniej jedną zmianę rogowacenia słonecznego w obszarze całkowitego ustąpienia zmian. W związku z tym zmiana, która nawróciła mogła być zmianą, która pojawiła się w tym samym miejscu co zmiana, która poprzednio ustąpiła lub była zmianą nowo zidentyfikowaną gdziekolwiek w leczonym obszarze rogowacenia słonecznego. Ryzyko nawrotu zmian rogowacenia słonecznego w leczonym obszarze (jak określono powyżej) w okresie do 12 miesięcy wynosiło 39,7% (50 spośród 126 pacjentów) u pacjentów leczonych imikwimodem w porównaniu z 50,0% (42 spośród 84 pacjentów) u pacjentów leczonych diklofenakiem stosowanym miejscowo; różnica wyniosła -10,3% (95% CI: -23,6% do 3,3%) oraz w okresie do 36 miesięcy wynosiło 66,7% (84 spośród 126 pacjentów) leczonych imikwimodem i 73,8% (62 spośród 84 pacjentów) leczonych diklofenakiem stosowanym miejscowo; różnica wyniosła -7,1% (95% CI: -19,0% do 5,7%).
Prawdopodobieństwo całkowitego ponownego ustąpienia zmian u pacjenta z nawrotem zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego (jak opisano powyżej) w obszarach całkowitego ustąpienia zmian

po kolejnym dodatkowym okresie leczenia imikwimodem, wynosi około 80%, w porównaniu do około 50%, po ponownym leczeniu diklofenakiem stosowanym miejscowo.

Dzieci i młodzież
Zatwierdzone wskazanie: leczenie rogowacenia słonecznego jest chorobą, która na ogół nie występuje u dzieci oraz młodzieży i dlatego nie było badane. W czterech randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą podłoże kremu, oceniano stosowanie imikwimodu w postaci kremu w leczeniu mięczaka zakaźnego u dzieci w wieku od 2 do 15 lat (imikwimod: n=576, podłoże: n=313).
Próby te nie wykazały skuteczności imikwimodu w żadnym z testowanych schematów dawkowania (3 razy w tygodniu przez ≤ 16 tygodni i 7 razy w tygodniu przez ≤ 8 tygodni).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Mniej niż 0,9% podanej miejscowo jednorazowej dawki znakowanego radioizotopem imikwimodu uległo wchłonięciu przez skórę u ludzi. Ta mała ilość leku, wchłonięta do krążenia ogólnego była szybko wydalana zarówno z moczem, jak i z kałem w stosunku około 3 do 1. Po podaniu miejscowym pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych imikwimodu wykrywa się go w osoczu w stężeniach nie mierzalnych ilościowo (>5 ng/mL).

Wchłanianie układowe (przenikanie przezskórne) zostało wyliczone na podstawie odzyskanego z moczu i kału węgla-14 z imikwimodu znakowanego węglem 14C.

U 58 pacjentów z rogowaceniem słonecznym, otrzymujących 5% krem imikwimod 3 razy w tygodniu przez 16 tygodni, obserwowano minimalne wchłanianie ogólne. Wartości przezskórnej absorpcji między pierwszą i ostatnią dawką podawaną w czasie badania nie różniły się znacząco. Maksymalne stężenia leku w surowicy pod koniec 16. tygodnia mierzone między godziną 9 a 12 wynosiły 0,1 ng/mL w przypadku aplikacji kremu w obrębie twarzy (jedna jednorazowa saszetka – 12,5 mg), 0,2 ng/mL w przypadku aplikacji na owłosioną skórę głowy (2 saszetki – 25 mg) oraz 1,6 ng/mL w przypadku aplikacji na kończyny górne (6 saszetek – 75 mg). Na owłosionej skórze głowy i na skórze kończyn dolnych nie kontrolowano powierzchni aplikacji. Nie obserwowano proporcjonalności dawek. W poprzednim badaniu pozorny, wyliczony okres półtrwania był około 10 razy większy niż okres półtrwania po 2 godzinach po podaniu podskórnym, co wskazuje na wydłużenie retencji leku w skórze. W tej grupie pacjentów wartość leku odzyskanego z moczu w 16. tygodniu wynosiła mniej niż 0,6% podanej dawki leku.

Dzieci i młodzież
Oceniano właściwości farmakokinetyczne imikwimodu po jednorazowym i wielokrotnym podaniu miejscowym u dzieci i młodzieży z mięczakiem zakaźnym (ang. molluscum contagiosum - MC). Dane dotyczące narażenia ogólnoustrojowego wykazały mały stopień wchłaniania imikwimodu po podaniu miejscowym na skórę ze zmianami wywołanymi MC u dzieci w wieku od 6 do 12 lat, porównywalny do obserwowanego u zdrowych dorosłych i u dorosłych pacjentów z rogowaceniem słonecznym.
U młodszych pacjentów w wieku od 2 do 5 lat wchłanianie, określone na podstawie wartości $C_{max}$, było większe niż u dorosłych.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, działania mutagennego i teratogennego, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Toksyczność przewlekła/tolerancja miejscowa
W czteromiesięcznym badaniu toksycznego działania na skórę u szczurów zaobserwowano znaczne zmniejszenie masy ciała i zwiększenie masy śledziony podczas stosowania imikwimodu w dawkach 0,5 i 2,5 mg/kg mc.; podobnych efektów nie obserwowano w czteromiesięcznym badaniu toksycznego działania na skórę u myszy. U zwierząt obu gatunków zauważono miejscowe podrażnienie skóry, zwłaszcza podczas miejscowego stosowania większych dawek leku.

Genotoksyczność i rakotwórczość
W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u myszy, nakładanie leku na skórę przez 3 dni w tygodniu nie indukowało powstawania nowotworów w miejscu nałożenia. Jednak zapadalność na guzy pochodzące z komórek wątrobowych wśród leczonych zwierząt była większa niż u zwierząt z grupy kontrolnej. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, ale ponieważ imikwimod jest słabo absorbowany ze skóry u ludzi i nie jest mutagenny, prawdopodobnie jakiekolwiek ryzyko dla ludzi wskutek ekspozycji układowej na lek jest małe. Poza tym, nie odnotowano nowotworów w jakiejkolwiek lokalizacji w ciągu dwuletnich badań działania rakotwórczego u szczurów po podawaniu doustnym.

Oceniano działanie rakotwórcze imikwimodu w postaci kremu w badaniu prowadzonym na bezwłosych myszach albinosach, które poddawano działaniu symulowanego słonecznego promieniowania ultrafioletowego (UVR). Na skórę zwierząt aplikowano imikwimod w postaci kremu trzy razy tygodniowo, a następnie stosowano napromienianie 5 dni w tygodniu przez 40 tygodni. Myszy poddano obserwacji przez kolejne 12 tygodni – w sumie okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Stwierdzono wcześniejsze i bardziej liczne występowanie nowotworów w grupie myszy otrzymującej samo podłoże kremu w porównaniu z grupą kontrolną poddaną słabemu działaniu UVR. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznane. Miejscowe podawanie imikwimodu w postaci kremu w porównaniu z podawaniem samego podłoża kremu nie powodowało nasilenia wzrostu nowotworu niezależnie od dawki.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

kwas izostearynowy
alkohol benzylowy
alkohol cetylowy
alkohol stearylowy
wazelina biała (stabilizowana butylohydroksytoluenem E 321)
polisorbat 60
sorbitanu stearynian (typu I)
glicerol
metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
guma ksantan
woda oczyszczona

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie z 12 lub 24 saszetkami jednorazowego użytku z folii PET/LDPE/Aluminium/Surlyn, zawierającymi po 250 mg kremu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27465

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.11.2022

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.2022