

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bascellex 50 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 12,5 mg imikvimod i 250 mg kräm (5%). 1 g kräm innehåller 50 mg imikvimod.

Hjälpämnen med kända effekter

Metylparahydroxibensoat (E218) 2 mg/g kräm

Propylparahydroxibensoat (E216) 0,2 mg/g kräm

Cetylalkohol 22 mg/g kräm

Stearylalkohol 31 mg/g kräm

Benzylalkohol 20 mg/g kräm

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm

Vit till svagt gul kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imikvimodkräm är avsedd för topikal behandling av:

- kliniskt representativa, icke-hyperkeratotiska, icke-hypertrofiska aktiniska keratoser (AK) i ansiktet eller på skalpen hos immunkompetenta vuxna när lesionernas storlek eller antal begränsar effekt och/eller accepterbarhet av kryoterapi och när andra topikala behandlingsalternativ är kontraindicerade eller mindre lämpliga.

Se även avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandlingen bör inledas och följas upp av en läkare. Applicera imikvimodkräm 3 gånger i veckan (exempel: måndag, onsdag och fredag) under fyra veckor före normal insomningstid och låt den vara kvar på huden i ungefär 8 timmar. Applicera tillräckligt mycket kräm för att täcka området som ska behandlas. Efter en behandlingsfri period på 4 veckor ska utläkning av AK bedömas. Om någon lesion kvarstår i det behandlade området upprepas behandlingen under ytterligare fyra veckor.

Maximal rekommenderad dos är en dospåse.

Ett uppehåll i behandlingen bör övervägas om kraftiga lokala inflammatoriska reaktioner uppstår (se avsnitt 4.4) eller om en infektion observeras på behandlingsstället. Vid infektion bör även andra lämpliga åtgärder vidtas. Den enskilda behandlingsperioden bör inte utsträckas längre än 4 veckor, inte heller till följd av missade doser och behandlingsuppehåll.

Om det behandlade området inte är fullständigt utläkt vid uppföljningsundersökning cirka 8 veckor efter den senaste 4-veckors behandlingscykeln, kan ytterligare en 4-veckors behandlingscykel med imikvimod övervägas.

En annan behandling rekommenderas om de behandlade lesionerna inte svarat tillräckligt på imikvimod.

Aktiniska keratoslesioner som har läkt ut efter en eller två behandlingscykler och sedan återkommer, kan behandlas med ytterligare en eller två behandlingscykler med imikvimodkräm efter åtminstone ett 12-veckors uppehåll i behandlingen (se avsnitt 5.1).

Om ett doseringstillfälle glömts, ska patienten applicera krämen så fort som han/hon kommer ihåg det och sedan ska han/hon fortsätta enligt det ordinarie schemat. Krämen ska emellertid inte appliceras mer än en gång under en och samma dag.

Pediatrisk population

Användning på barn rekommenderas inte. Det finns ingen data tillgänglig för användning av imikvimod på barn och ungdomar för de godkända indikationerna.

Imikvimod ska inte användas på barn med molluscum contagiosum på grund av avsaknad av effekt för denna indikation (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Innan imikvimodkräm appliceras bör patienten tvätta behandlingsområdet med mild tvål och vatten samt torka noga. Tillräckligt med kräm bör appliceras för att täcka behandlingsområdet. Krämen bör masseras in i behandlingsområdet tills den absorberat in i huden. Krämen bör appliceras före normal insomningstid och vara kvar på huden under ungefär 8 timmar. Under denna tid bör dusch och bad undvikas. Efter denna tid är det viktigt att kvarvarande kräm på det behandlade området tvättas bort med mild tvål och vatten. Dospåsar som en gång har öppnats ska inte återanvändas. Händerna ska tvättas noga före och efter applicering av kräm.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Undvik kontakt med ögonen, läppar och näsborrar.

Imikvimodkräm kan förvärra inflammatoriska hudtillstånd.

För patienter med autoimmun sjukdom ska imikvimodkräm användas med försiktighet (se avsnitt 4.5). Balansen mellan nyttan av imikvimodbehandling och risken förbunden med en eventuell försämring av den autoimmuna sjukdomen bör övervägas för dessa patienter.

Imikvimodkräm ska användas med försiktighet hos patienter som har genomgått organtransplantation (se avsnitt 4.5). Balansen mellan nyttan av imikvimodbehandling och risken förbunden med en eventuell avstötning av organ eller transplantat-mot-värd sjukdom bör övervägas för dessa patienter.

Användning av imikvimodkräm rekommenderas inte innan huden läkt efter tidigare läkemedelsbehandling eller kirurgiskt ingrepp. Applicering av krämen på skadad hud kan leda till ökat systemiskt upptag av imikvimod, vilket leder till en ökad risk för biverkningar (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Ocklusionsförband rekommenderas inte vid behandling med imikvimodkräm.

Hjälpämnena metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda). Cetylalkohol och stearylalkohol kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem).

Lokala intensiva inflammatoriska reaktioner, däribland vätskande hud eller huderosion kan i sällsynta fall förekomma efter endast ett fåtal appliceringar av imikvimodkräm. Lokala inflammatoriska reaktioner kan

åtföljas eller till och med föregås av systemiska influensaliknande tecken och symtom som sjukdomskänsla, pyrexia, illamående, myalgi och rigor. Ett avbrott i behandlingen bör övervägas.

Imikvimod bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt hematologisk reserv (se avsnitt 4.8c).

Lesioner som är kliniskt atypiska för AK eller misstänkt maligna bör man ta biopsier på för att fastställa lämplig behandling.

Imikvimod har inte utvärderats för behandling av aktiniska keratoser på ögonlocken, insidan av näsborrar eller öron eller innanför läpparnas röda område.

Det finns mycket begränsade data avseende användning av imikvimod för behandling av aktiniska keratoser med annan anatomisk lokalisering än ansikte och skalp. Tillgängliga data för aktinisk keratos på underarmar och händer ger inte stöd för effekt vid denna indikation och sådan behandling rekommenderas därför inte.

Imikvimod rekommenderas inte för behandling av AK-lesioner med markerad hyperkeratos eller hypertrofi som ses vid hudhorn (cornu cutanea).

Medan behandlingen pågår och fram till dess att lesionen läkt är det sannolikt att den berörda huden har ett märkbart annorlunda utseende än normal hud. Lokala hudreaktioner är vanliga, men dessa reaktioner avtar vanligen i intensitet under behandlingens gång eller också försvinner de när imikvimodbehandlingen avslutats. Det finns ett samband mellan graden av fullständig utläkning av lesionerna och intensiteten av de lokala hudreaktionerna (t.ex. erytem). Dessa lokala hudreaktioner kan vara kopplade till stimuleringen av det lokala immunförsvaret. Vid behov, på grund av patientens obehag eller intensiteten av den lokala hudreaktionen, kan man göra ett behandlingsuppehåll på några dagar. Behandlingen med imikvimodkräm kan återupptas när hudreaktionen har mildrats.

Den enskilda behandlingsperioden får inte utsträckas längre än 4 veckor, inte heller till följd av missade doser och behandlingsuppehåll.

Kliniskt utfall av behandlingen kan fastställas efter nybildning av den behandlade huden cirka 4-8 veckor efter avslutad behandling.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av imikvimodkräm på patienter med nedsatt immunförsvär.

Information om återbehandling av aktiniska keratoslesioner som har läkt ut efter en eller två behandlingscykler och sedan återkommer, ges i avsnitt 4.2 och 5.1.

Data från en öppen klinisk prövning antyder att patienter med fler än 8 AK-lesioner uppvisade en lägre frekvens av fullständig utläkning än patienter med färre än 8 lesioner.

Skydda det behandlade hudområdet från solljus.

Detta läkemedel innehåller 12,5 mg bensylalkohol i varje dospåse som motsvarar 50 mg/ g. Bensylalkohol kan ge mild lokal irritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har genomförts. Detta omfattar studier med immunosuppressiva substanser. Interaktioner med systemiskt administrerade läkemedel torde begränsas av den mycket låga absorptionen genom hud av imikvimodkräm.

Med tanke på dess immunstimulerande egenskaper ska imikvimod kräm användas med försiktighet till patienter som får immunosuppressiv behandling (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För imikvimod saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Eftersom inga kvantifierbara nivåer (>5 ng/ml) av imikvimod kan detekteras i serum efter enskilda eller upprepade topikala doseringar, kan inga speciella råd ges om användning i samband med amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Imikvimod kräm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Allmän beskrivning

I de pivotala studierna med dosering 3 gånger i veckan under upp till 2 behandlingscykler på vardera 4 veckor rapporterade 56 % av patienterna minst en biverkning. Den oftast rapporterade biverkningen i dessa studier som bedömdes som sannolikt eller möjligt relaterad till imikvimodkräm var reaktioner på appliceringsstället (22 % av de imikvimod-behandlade patienterna). Vissa systemiska biverkningar, inklusive myalgi (2 %) rapporterades hos imikvimod-behandlade patienter.

Nedan presenteras de patientrapporterade biverkningarna från 252 patienter som behandlats med imikvimodkräm i vehikelkontrollerade fas III-studier på aktinisk keratos. Dessa biverkningar anses ha ett åtminstone möjligt orsakssamband med imikvimodbehandlingen.

b) Tabellförteckning av biverkningar

Frekvenserna definieras som Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$). Lägre frekvenser från kliniska prövningar rapporteras inte här.

Infektioner och infestationer	
Infektion	Mindre vanlig
Pustler	Mindre vanlig
Rinit	Mindre vanlig
Influensa	Mindre vanlig
Blodet och lymfsystemet	
Lymfadenopati	Mindre vanlig
Metabolism och nutrition	
Anorexi	Vanlig
Psykiska störningar	
Depression	Mindre vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk	Vanlig
Ögon	
Bindhinneirritation	Mindre vanlig
Ögonlocksödem	Mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Nästäppa	Mindre vanlig
Smärta i svalg och struphuvud	Mindre vanlig
Magtarmkanalen	
Illamående	Vanlig
Diarré	Mindre vanlig

Hud och subkutan vävnad	
Aktinisk keratos	Mindre vanlig
Erytem	Mindre vanlig
Ansiktsödem	Mindre vanlig
Hudsår	Mindre vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Myalgi	Vanlig
Artralgi	Vanlig
Arm- och bensmärta	Mindre vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Klåda på applikationsstället	Mycket vanlig
Smärta på applikationsstället	Vanlig
Brännande känsla på applikationsstället	Vanlig
Irritation på applikationsstället	Vanlig
Erytem på applikationsstället	Vanlig
Reaktion på appliceringsstället	Vanlig
Blödning på applikationsstället	Mindre vanlig
Papler på applikationsstället	Mindre vanlig
Parestesi på applikationsstället	Mindre vanlig
Trötthet	Vanlig
Feber	Mindre vanlig
Asteni	Mindre vanlig
Rigor	Mindre vanlig
Dermatit på applikationsstället	Mindre vanlig
Utsöndring från applikationsstället	Mindre vanlig
Hyperestesi på applikationsstället	Mindre vanlig
Ödem på applikationsstället	Mindre vanlig
Skorpbildning på applikationsstället	Mindre vanlig
Ärrbildning på applikationsstället	Mindre vanlig
Svullnad på applikationsstället	Mindre vanlig
Sår på applikationsstället	Mindre vanlig
Blåsor på applikationsstället	Mindre vanlig
Värmekänsla på applikationsstället	Mindre vanlig
Obehagskänsla	Mindre vanlig
Inflammation	Mindre vanlig

c) Ofta förekommande biverkningar

I kliniska provningar där imikvimodkräm applicerats 3 gånger per vecka under 4 eller 8 veckor utgjorde de mest frekvent rapporterade reaktionerna på behandlingsområdet klåda (14 %) och brännande känsla (5 %). Svårt erytem (24 %) samt svår skorpbildning (20 %) var mycket vanliga. Lokala hudreaktioner, såsom erytem, är troligen relaterade till den farmakologiska effekten av imikvimodkräm. Se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4 för information om behandlingsuppehåll.

Hudinfektioner har iakttagits under behandling med imikvimod. Även om de inte gett några allvarliga följder måste man alltid överväga risken för infektion i skadad hud.

Det har förekommit rapporter om lokal hypopigmentering och hyperpigmentering efter användning av imikvimodkräm. Uppföljningsinformation tyder på att dessa förändringar av hudfärgen kan vara permanenta hos vissa patienter.

Kliniska studier som undersökte användning av imikvimod som behandling mot aktinisk keratos har påvisat en frekvens på 0,4 % (5/1214) av håravfall på behandlingsområdet eller omgivande området.

Reduktion av hemoglobin, antalet vita blodkroppar samt totala antalet neutrofiler och trombocyter har observerats i kliniska prövningar. Dessa reduktioner anses inte ha klinisk betydelse för patienter med normal hematologisk status. Patienter med låga blodvärden har inte studerats i kliniska prövningar. Minskade hematologiska parametrar, som krävt klinisk åtgärd, har rapporterats efter marknadsintroduktion. Fall av förhöjda leverenzymers har rapporterats efter marknadsintroduktion.

Sällsynta fall med försämring av autoimmuna sjukdomar har rapporterats.

Sällsynta fall av dermatologiska läkemedelsreaktioner på hudområden utanför behandlingsområdet, inklusive erythema multiforme, har rapporterats från kliniska prövningar. Allvarliga hudreaktioner som rapporterats efter marknadsintroduktionen inkluderar erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller kutan lupus erythematosus.

d) Pediatrisk population

Imikvimod undersöktes i kontrollerade kliniska studier på barn (se avsnitt 4.2 och 5.1). Det fanns inga bevis för systemiska reaktioner. Reaktioner vid appliceringsstället inträffade mer frekvent efter applicering av imikvimod än efter vehikel, men incidensen och intensiteten av dessa reaktioner skiljde sig inte från det som setts vid godkända indikationer hos vuxna. Det fanns inga bevis för allvarliga biverkningar orsakade av imikvimod hos barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid topikal applicering är systemisk överdosering med imikvimodkräm osannolik på grund av den minimala absorptionen genom huden. Studier på kaniner visar en dermal letal dos som är större än 5 g/kg. Upprepad överdosering av imikvimodkräm skulle kunna ge svåra lokala hudreaktioner. Efter oavsiktlig förtäring kan illamående, kräkningar, huvudvärk, myalgi och feber uppträda efter en engångsdos av 200 mg imikvimod, motsvarande innehållet i ungefär 16 påsar. Den allvarligaste kliniska biverkningen som rapporterats efter multipla perorala doser av ≥ 200 mg var hypotoni, vilken försvann efter oral eller intravenös vätsketillförsel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kemoterapeutikum, för lokal användning, antivirala läkemedel, ATC-kod: D06BB10.

Imikvimod är en immunmodulerande substans. Receptorbindningsstudier tyder på att det finns en membranreceptor för imikvimod på immunceller. Imikvimod har ingen direkt antiviral aktivitet. I djurmodeller är imikvimod effektivt mot virusinfektion och fungerar som ett antitumoralt ämne huvudsakligen genom induktion av alfainterferon och andra cytokiner. Induktion av alfa-interferon och andra cytokiner efter applicering av imikvimodkräm på vävnad med genitala vårtor har också påvisats i kliniska prövningar.

Ökning av de systemiska nivåerna av alfa-interferon och andra cytokiner efter topikal applicering av imikvimod har påvisats i en farmakokinetisk studie.

Aktinisk keratos (data tillgängliga för testprodukten, Bascellex 50 mg-g kräm)

Klinisk effekt

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad parallell klinisk studie utfördes för att bedöma den terapeutiska ekvivalensen mellan testprodukten, Bascellex 50 mg/g kräm och referensprodukten, imikvimod 5 % kräm vid behandling av patienter med aktinisk keratos. Patienterna randomiserades och behandlades i 8 veckor (två 4-veckors behandlingscykel).

Effektivitetsvärderingarna baserades på lesionsantal, utförda av utredare vid alla kliniska besök. Den primära statistiska analysen av intresse var andelen patienter som ansågs vara helt botade, med definitionen 100 % clearance av alla AK-skador inom behandlingsområdet.

Vid den terapeutiska ekvivalensutvärderingen av det primära effektmåttet i PP- och mITT-populationerna, observerades följande resultat: 95 % konfidensintervallet för skillnaden mellan andelen patienter som betraktades som helt botade i test- och referensproduktgrupperna befann sig inom ekvivalensintervallet -20 % till +20 % för båda populationerna. För analysen av den kliniska överlägsenheten för det primära effektmåttet observerades följande resultat: andelen patienter som ansågs vara helt botade i test- och referensgrupperna var signifikant högre vid 5 % signifikansnivå ($p < 0,05$) än andelen patienter som bedömdes vara helt botade i placebogruppen.

Ekvivalens: Per protokoll-population					
			Skillnad mellan behandlingarna		
Behandlingsgrupp	N	Procentandel patienter med delvis clearing av AK (%)	Skillnad	95 % CI-utvärdering	
Test	187	60,43 %	-1,11 %	-11,61; 9,39	
Referens	182	61,54 %			
Ekvivalens: mITT-population					
Behandlingsgrupp	N	Procentandel patienter med delvis clearing av AK (%)	Skillnad	95 % CI-utvärdering	
Test	235	54,47 %	-3,29 %	-12,72 %, 6,13	
Referens	232	57,76 %			
Klinisk överlägsenhet: mITT-population					
Behandlingsgrupp	N	Procentandel patienter med delvis clearing av AK (%)	Skillnad	95 % CI	P-värde
Placebo	79	39,24 %	-	-	-
Test	235	54,47 %	15,23 %	1,87; 28,58	0,0270
Referens	232	57,76 %	18,52 %	5,17; 31,87	0,0066

95 % CI är baserat på SEDiff med användning av individuella (icke-sammanslagna) svar; P-värdet är baserat på SEDiff med användning av poolad respons.

Därför bevisades både det primära effektmåttets ekvivalens och överlägsenhet.

Aktinisk keratos (data tillgängliga för referensprodukten, imikvimod 5 % kräm)

Klinisk effekt

Effekten av imikvimod applicerad 3 gånger i veckan under en eller två behandlingscykler på 4 veckor, åtskilda av en behandlingsfri period på 4 veckor, studerades i två dubbelblinda vehikelkontrollerade kliniska prövningar. Patienterna hade kliniskt representativa, synliga, avgränsade, ickehyperkeratotiska, icke-hypertrofiska AK-lesioner inom ett sammanhängande 25 cm² stort behandlingsområde på icke behårade områden på skalpen eller i ansiktet. 4-8 AK-lesioner behandlades. Fullständig utläkningsfrekvens (imikvimod minus placebo) för de sammanslagna prövningarna var 46,1 % (CI 39,0 %, 53,1 %).

Ettårsdata från två sammanslagna observationsstudier tyder på en återfallsfrekvens på 27 % (35/128 patienter) hos de patienter som blev kliniskt fria från lesioner efter en eller två behandlingskuror. Återfallsfrekvensen för enskilda lesioner var 5,6 % (41/737). Motsvarande återfallsfrekvens för vehikel var 47 % (8/17 patienter) och 7,5 % (6/80 lesioner).

I två öppna, randomiserade, kontrollerade kliniska studier jämfördes de långsiktiga effekterna av imikvimod och topikal diklofenak på patienter med aktinisk keratos avseende risken för progression till in situ eller invasiv skivepitelcancer (SCC). Behandlingarna utfördes enligt gällande rekommendationer. Om de behandlade AK lesionerna inte var fullständigt utläkta, fick ytterligare behandlingscykler påbörjas. Alla patienter följdes i 3 år eller kortare om de avbröt studiedeltagande i förtid. Resultaten togs fram i en metaanalys av de båda studierna.

Totalt ingick 482 patienter i studierna, varav 481 patienter erhöll behandling och av dessa behandlades 243 patienter med imikvimod och 238 patienter med topikal diklofenak. För båda behandlingsgrupperna var det behandlade AK området lokaliserat till skalpen eller ansiktet i ett sammanhängande område om cirka 40 cm² där median baseline-värdet var 7 kliniskt typiska AK lesioner.

Det finns data från 90 patienter som fick tre eller fler imikvimodcykler och data från 80 patienter som fick 5 eller fler imikvimodcykler under den 3-åriga studietiden.

Med avseende på det primära effektmåttet, histologisk progression, uppvisade 13 av 242 patienter (5.4 %) i imikvimodgruppen och 26 av 237 patienter (11.0 %) i diklofenakgruppen en histologisk progression till in situ eller invasiv SCC inom 3 år, en skillnad på -5.6 % (95 % CI: -10.7 % to -0.7 %). Av dessa uppvisade 4 av 242 patienter (1.7 %) i imikvimodgruppen och 7 av 237 patienter (3.0 %) i diklofenakgruppen en histologisk progression till invasiv SCC under 3-årsperioden.

Totalt visade 126 av 242 patienter behandlade med imikvimod (52.1 %) och 84 av 237 patienter behandlade med topikal diklofenak (35.4 %) fullständig utläkning av det behandlade AK område vid vecka 20 (dvs. cirka 8 veckor efter att den initiala behandlingscykeln hade avslutats); en skillnad på 16.6 % (95 % CI: 7.7 % till 25.1 %). Recidiv utvärderades bland de patienter som visat fullständig utläkning av behandlat AK område. En patient bedömdes få recidiv om åtminstone en AK lesion observerades i det fullständigt utläkta området, oavsett om det var på samma lokalisering där en tidigare lesion funnits eller på en ny lokalisering inom det behandlade AK området. Risken för recidiv i det behandlade området (definierad ovan) var 39.7 % (50 av 126 patienter) inom 12 månader för patienter behandlade med imikvimod jämfört med 50.0 % (42 av 84 patienter) för patienter behandlade med topikal diklofenak, en skillnad på -10.3 % (95 % CI: -23.6 % till 3.3 %); och 66.7 % (84 av 126 patienter) inom 36 månader för patienter behandlade med imikvimod jämfört med 73.8 % (62 av 84 patienter) för patienter behandlade med topikal diklofenak, en skillnad på -7.1 % (95 % CI: -19.0 % till 5.7 %).

En patient med recidiv i det fullständigt utläkta området hade 80 % chans att bli fullständigt utläkt igen efter ytterligare en behandlingscykel med imikvimod jämfört med ca 50 % chans att bli fullständigt utläkt igen efter ytterligare en behandling med topikal diklofenak.

Pediatrisk population

Den godkända indikationen aktinisk keratos är ett tillstånd som vanligtvis inte påträffas bland barn och de studerades inte.

Imikvimodkräm har utvärderats i fyra randomiserade, vehikelkontrollerade, dubbelblinda studier bland barn i åldrarna 2 till 15 år, med molluscum contagiosum (imikvimod n= 576, vehikel n = 313). Dessa prövningar uppvisade ingen effekt av imikvimod för någon av de testade doseringsregimerna regimens (3x/vecka i ≤16 veckor och 7x/vecka i ≤8 veckor).

Balansen mellan nyttan och risken med Bascellex 50 mg/g kräm enligt indikationerna för utvärtes genitala och perianala vårtor och små ytliga basaliom som godkänts för referensprodukten imikvimod 5 % kräm, är inte känd på grund av brist på data.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Mindre än 0,9 % av en lokalt applicerad singeldos av radioaktivt märkt imikvimod absorberades genom human hud. Den lilla mängd läkemedel som absorberades till den systemiska cirkulationen utsöndrades omgående via såväl urin som feces, i ett genomsnittligt förhållande av ungefär 3 till 1. Inga mätbara läkemedelsnivåer (>5 ng/ml) påvisades i serum efter lokala en- eller flergångsdoser.

Systemexponering (penetration genom huden) beräknades på basen av utbytet av kol-14 från [14C]-imikvimod i urin och feces.

Minimal systemisk absorption av imikvimod 12,5 mg/250 g kräm genom huden hos 58 patienter med aktinisk keratos observerades vid dosering 3 gånger i veckan under 16 veckor. Graden av absorption genom huden förändrades inte signifikant mellan första och sista dosen i denna studie. Högsta serumkoncentrationerna av läkemedlet vid slutet av vecka 16 observerades mellan 9 och 12 timmar och var 0,1, 0,2 och 1,6 ng/ml vid applicering i ansiktet (12,5 mg, 1 engångspåse), hårbotten (25 mg, 2 påsar) respektive händer/armar (75 mg, 6 påsar). Storleken på ytan där krämen applicerades var inte kontrollerad i grupperna som applicerade i hårbotten eller på händer/armar. Dosproportionalitet observerades inte. Halveringstiden beräknades till ungefär 10 gånger längre än den 2-timmars halveringstid som sågs efter subkutan dosering i en tidigare studie, vilket tyder på förlängd retention av läkemedlet i huden. Utbytet i urin var mindre än 0,6 % av den applicerade dosen vid vecka 16 hos dessa patienter.

Pediatrisk population

De farmakokinetiska egenskaperna hos imikvimod efter enkel och upprepad topikal administration hos barn med molluscum contagiosum (MC) har studerats. Data för systemisk exponering visar att graden av absorption för imikvimod efter topikal applicering på hud med MC hos barn i åldrarna 6-12 år var låg och jämförbar med vad som observerats hos friska vuxna och vuxna med aktinisk keratos eller små ytliga basaliom. Bland yngre patienter, i åldrarna 2-5 år, var absorptionen, baserat på C_{max}-värden, högre jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, mutagenicitet och teratogenicitet visade inte på några särskilda risker för människa.

I en fyramånaders studie av dermal toxicitet på råttor observerades signifikant minskad kroppsvikt och ökad mjältvikt vid doserna 0,5 och 2,5 mg/kg. Motsvarande effekt kunde inte ses i en fyramånaders dermal studie på möss. Lokal hudirritation, speciellt vid högre doser, observerades hos båda djurslagen.

En tvåårig karcinogenicitetsstudie på möss med administration av imikvimod tre dagar/vecka på huden inducerade inte tumörer på applikationsstället. Emellertid var incidensen av hepatocellulära tumörer högre för behandlade djur än för kontrollerna. Mekanismen bakom detta är oklar, men eftersom imikvimod har låg systemabsorption från mänsklig hud och substansen inte är mutagen, är den eventuella risken för människor från systemisk exponering sannolikt låg. Vidare observerades inte några tumörer på någon plats i kroppen under en tvåårig oral karcinogenicitetsstudie på råttor.

Imikvimod kräm utvärderades i en bioanalys av fotokarcinogenicitet på nakna albinomöss som exponerades för simulerad ultraviolett solstrålning (UVR). Djuren fick imikvimodkräm tre gånger i veckan och bestrålades 5 dagar i veckan i 40 veckor. Mössen observerades därefter i ytterligare 12 veckor. Total försökstid var 52 veckor. Tumörer uppträdde tidigare och i större antal i den grupp av möss som fick vehikelkräm i jämförelse med kontrollgruppen med låg UVR. Betydelsen för människa är okänd. Lokal administrering av imikvimodkräm gav ingen tumörökning vid någon dos jämfört med gruppen som fick vehikelkräm.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isostearinsyra

Bensylalkohol
Cetylalkohol
Stearylalkohol
Vitt mjukt paraffin
Polysorbat 60
Sorbitanstearat
Glycerol
Metylparahydroxibensoat (E218)
Propylparahydroxibensoat (E216)
Xantangummi
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.
Dospåsar ska ej återanvändas när de en gång har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 12 eller 24 endospåsar av aluminiumfolie, som innehåller 250 mg kräm.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56090

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2018-05-29
Datum för den senaste förnyelsen: 2023-03-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-22