

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bascellex 50 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 12,5 mg imiquimod in 250 mg crème (5 %). 1 g crème bevat 50 mg imiquimod.

Hulpstoffen met bekend effect:

Methylparahydroxybenzoaat (E218) 2,0 mg/g crème

Propylparahydroxybenzoaat (E216) 0,2 mg/g crème

Cetylalcohol 22,0 mg/g crème

Stearylalcohol 31,0 mg/g crème

Benzylalcohol 20,0 mg/g crème

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Witte tot lichtgele gladde crème.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Imiquimod crème is geïndiceerd voor de topische behandeling van

- klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe actinische keratose (AK) op gelaat en hoofdhuid bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere topische behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn.

Zie ook rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling moet worden geïnitieerd en gemonitord door een arts. Imiquimod crème moet gedurende vier weken drie maal per week worden aangebracht (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag) vóór de gebruikelijke bedtijd en circa 8 uur op de huid worden gelaten. Voldoende crème moet worden gebruikt om de behandelplek te bedekken. Na een behandelingsvrije periode van 4 weken moet de klaring van AKs worden beoordeeld. Als er nog laesies aanwezig zijn, moet de behandeling nog vier weken worden voortgezet.

De maximum aanbevolen dosering is één sachet.

Een onderbreking van de dosering moet worden overwogen wanneer hevige lokale ontstekingsreacties plaatsvinden (zie rubriek 4.4.) of wanneer infectie wordt waargenomen op de behandelplek. In dit laatste geval moeten passende maatregelen worden genomen. Een behandelperiode mag nooit langer duren dan 4 weken, ook niet wanneer een dosis gemist is of een rustperiode heeft plaatsgevonden.

Als het behandelde gebied geen complete klaring laat zien bij een follow-up onderzoek ongeveer 8 weken na de laatste behandelcyclus van 4 weken, kan een aanvullende 4-weekse behandeling met imiquimod worden overwogen.

Een andere therapie wordt aanbevolen als de behandelde laesie(s) onvoldoende respons op imiquimod vertoont.

Actinische keratose laesies die na een of twee behandelcycli zijn verdwenen en vervolgens weer terugkeren, kunnen, na onderbreking van de behandeling van ten minste 12 weken, opnieuw worden behandeld met een of twee nieuwe behandelcycli met imiquimod crème (zie rubriek 5.1).

Indien een dosis is overgeslagen, moet de patiënt de crème aanbrengen zodra hij/zij eraan denkt en daarna moet hij/zij verder gaan met het gewone behandelingschema. De crème mag echter niet vaker dan eenmaal daags worden aangebracht.

Pediatrische patiënten

Gebruik door de pediatrische patiëntenpopulatie wordt niet aanbevolen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van imiquimod voor de goedgekeurde indicaties bij kinderen en adolescenten.

Imiquimod mag niet worden gebruikt door kinderen met molluscum contagiosum vanwege het gebrek aan effectiviteit bij deze indicatie (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voordat imiquimod crème wordt aangebracht moet de patiënt de te behandelen plaats met water en milde zeep wassen en goed afdrogen. Voldoende crème aanbrengen om de behandelplaats te bedekken. De te behandelen plaats moet met de crème worden ingewreven tot hij is ingetrokken. De crème moet worden aangebracht vóór de gebruikelijke bedtijd en circa 8 uur op de huid worden gelaten. Gedurende deze periode moeten baden en douchen worden vermeden. Na deze periode is het van essentieel belang imiquimod crème te verwijderen met water en milde zeep. Geopende sachets mogen niet meer worden gebruikt. De handen moeten zorgvuldig worden gewassen vóór en na aanbrengen van de crème.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vermijd contact met de ogen, lippen en neusgaten.

Imiquimod crème kan mogelijk exacerbaties van inflammatoire aandoeningen van de huid veroorzaken.

Imiquimod crème moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met auto-immuunziekten (zie rubriek 4.5). Het voordeel van een imiquimod behandeling voor deze patiënten moet worden afgewogen tegen het risico geassocieerd met het potentiële verergeren van de auto-immuunziekte.

Imiquimod crème moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met orgaantransplantaties (zie rubriek 4.5). Het voordeel van een imiquimod behandeling voor deze patiënten moet worden afgewogen tegen het risico geassocieerd met het potentiële afstoten van het orgaan of het ontstaan van graft-versus-host ziekte.

Een behandeling met imiquimod crème is niet aanbevolen totdat de huid genezen is na een eerdere medicamenteuze of chirurgische behandeling. Het aanbrengen op een beschadigde huid zou kunnen

resulteren in een toegenomen systemische absorptie van imiquimod wat kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.8 en 4.9)

De toepassing van een occlusief verband tijdens de behandeling met imiquimod crème wordt afgeraden.

De hulpstoffen methylhydroxybenzoaat (E218) en propylhydroxybenzoaat (E216) kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd). Cetylalcohol en stearylalcohol kunnen lokale huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

Zelden ontstaat er na slechts enkele malen aanbrengen van imiquimod crème een hevige, lokale ontstekingsreactie met vochtverlies via de huid en huiderosie. Lokale ontstekingsreacties kunnen gepaard gaan met of volgen op griepachtige verschijnselen en symptomen zoals malaise, koorts, misselijkheid, spierpijn en stijfheid. Een onderbreking van de dosering moet overwogen worden.

Imiquimod moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met verminderde hematologische reserve (zie rubriek 4.8d)

Bij laesies die klinisch atypisch zijn voor AK of bij verdenking van maligniteit, is biopsie noodzakelijk om de juiste behandeling te bepalen.

Imiquimod is niet onderzocht voor de behandeling van actinische keratose op de oogleden, aan de binnenzijde van de neusvleugels of oren of op het rode gedeelte van de lippen.

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van imiquimod voor de behandeling van actinische keratose op andere anatomische locaties dan gelaat en hoofdhuid. De beschikbare gegevens over actinische keratose op onderarmen en handen ondersteunen de werkzaamheid in deze indicatie niet en gebruik daarvoor wordt daarom afgeraden.

Imiquimod wordt niet aanbevolen voor de behandeling van AK laesies met duidelijke hyperkeratose of hypertrofie zoals bij huidhoorn.

Gedurende de behandeling en tot de genezing is het uiterlijk van de huid waarschijnlijk duidelijk anders dan van normale huid. Lokale huidreacties komen veel voor maar deze nemen over het algemeen tijdens de behandeling in hevigheid af, of verdwijnen na staken van de behandeling met imiquimod crème. Er is verband tussen de totale klaringssnelheid en de intensiteit van de lokale huidreacties (bijv. erytheem). Deze lokale huidreacties kunnen verband houden met het stimuleren van de lokale immuunrespons. Indien nodig wegens het ongemak van de patiënt of de intensiteit van de lokale huidreactie, kan een rustperiode van een paar dagen worden genomen. De behandeling met imiquimod crème kan weer worden voortgezet als de huidreactie is afgenomen.

De behandelperiodes mogen niet langer dan 4 weken duren, ook niet wanneer er sprake is van een gemiste dosis of een rustperiode.

Het klinisch resultaat van de behandeling kan worden bepaald na regeneratie van de behandelde huid, circa 4-8 weken na het einde van de behandeling.

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van imiquimod crème bij immunogecompromitteerde patiënten.

Gegevens over herhaalde behandeling van actinische keratose laesies die zijn verdwenen na een of twee behandelcycli en vervolgens weer verschijnen worden gegeven in rubrieken 4.2 en 5.1.

Gegevens uit een open-label klinisch onderzoek suggereren dat patiënten met meer dan 8 AK laesies een lagere volledige klaringssnelheid vertonen dan patiënten met minder dan 8 AK laesies.

Het behandelde huidoppervlak mag niet aan de zon worden blootgesteld.

Dit geneesmiddel bevat 12,5 mg benzylalcohol in elke sachet wat gelijk is aan 50 mg/g. Benzylalcohol kan lichte plaatselijke irritatie veroorzaken

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen interactieonderzoek gedaan, ook niet met immunosuppressiva. Interacties met systemische middelen zijn beperkt dankzij de minimale absorptie van imiquimod crème door de huid heen.

Imiquimod crème moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die immunosuppressieve medicatie gebruiken vanwege zijn immunostimulerende eigenschappen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor imiquimod zijn geen klinische gegevens over blootstelling tijdens de zwangerschap beschikbaar. Dieronderzoek heeft geen direct of indirect schadelijk effect aan het licht gebracht bij zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Aangezien er geen meetbare hoeveelheden (> 5 ng/ml) gedetecteerd worden in serum na enkelvoudige en multipale topische toediening, kan geen specifiek advies worden gegeven over het al dan niet gebruiken bij moeders die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Imiquimod heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene beschrijving

In essentieel onderzoek met een dosering van driemaal per week met maximaal 2 kuren van 4 weken elk, meldde 56% van de imiquimod patiënten ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerking die uit deze studies naar voren kwam waarvan gedacht werd dat deze waarschijnlijk of mogelijk gerelateerd was aan het gebruik van imiquimod crème was reactie op de aanbrenghaars (22% van de patiënten behandeld met imiquimod). Sommige systemische bijwerkingen, waaronder spierpijn (2%), werden gemeld door met imiquimod behandelde patiënten.

Onder 252 patiënten behandeld met imiquimod crème in vehiculum-gecontroleerd fase III klinisch onderzoek voor actinische keratose zijn de hieronder door de patiënt gemelde bijwerkingen aangegeven. Deze bijwerkingen worden in ieder geval mogelijk beschouwd als causaal gerelateerd met de behandeling met imiquimod.

b) Tabelvormige opsomming van bijwerkingen:

De frequentie wordt gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en Soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$). Lagere frequenties uit klinisch onderzoek worden hier niet gemeld.

Infecties en parasitaire aandoeningen:	
Infectie	Soms

Pustulae	Soms
Rinitis	Soms
Griep	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Lymfadenopathie	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Anorexie	Vaak
Psychische stoornissen:	
Depressie	Soms
Zenuwstelselaandoeningen:	
Hoofdpijn	Vaak
Oogaandoeningen:	
Bindvliesirritatie	Soms
Ooglid-oedeem	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	
Neuscongestie	Soms
Faryngo-laryngeale pijn	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen:	
Misselijkheid	Vaak
Diarree	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Actinische keratose	Soms
Erytheem	Soms
Gelaatsoedeem	Soms
Huidulcus	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
Spierpijn	Vaak
Artralgie	Vaak
Pijn in ledematen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
Pruritus van de aanbrenghaars	Zeer vaak
Pijn op de aanbrenghaars	Vaak
Branderig gevoel op de aanbrenghaars	Vaak
Irritatie van de aanbrenghaars	Vaak
Erytheem op de aanbrenghaars	Vaak
Reactie op de aanbrenghaars	Vaak
Bloeding op de aanbrenghaars	Soms
Papels op de aanbrenghaars	Soms
Paresthesie op de aanbrenghaars	Soms
Vermoeidheid	Vaak
Koorts	Soms
Asthenie	Soms
Stijfheid	Soms
Dermatitis op de aanbrenghaars	Soms
Afscheiding op de aanbrenghaars	Soms
Hyperesthesie op de aanbrenghaars	Soms
Oedeem op de aanbrenghaars	Soms
Korstvorming op de aanbrenghaars	Soms

Litteken op de aanbrengplaats	Soms
Oedeem op de aanbrengplaats	Soms
Ulcus op de aanbrengplaats	Soms
Vesiculae op de aanbrengplaats	Soms
Warmte op de aanbrengplaats	Soms
Ongemak	Soms
Ontsteking	Soms

c) Vaak voorkomende bijwerkingen

In klinisch onderzoek waarbij imiquimod 3 keer per week voor 4 of 8 weken werd aangebracht, waren de meeste voorkomende reacties jeuk op de aanbrengplaats (14%) en een branderig gevoel op de aanbrengplaats (5%). Ernstig erytheem (24%) en een ernstige vorm van schilferen en korstvorming (20%) zijn erg gebruikelijk. Lokale huidreacties zoals erytheem zijn waarschijnlijk een gevolg van het farmacologisch effect van imiquimod crème. Zie 4.2 en 4.4 voor informatie over rustperiodes.

Huidinfecties gedurende de behandeling met imiquimod zijn waargenomen. Hoewel er geen ernstige gevolgen zijn voorgekomen, moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van infectie van beschadigde huid.

Er zijn beschrijvingen van gelokaliseerde hypopigmentatie en hyperpigmentatie na gebruik van imiquimod crème. Follow-up informatie duidt erop dat deze veranderingen in de huidskleur bij sommige patiënten van blijvende aard kunnen zijn.

In klinisch onderzoek naar het gebruik van imiquimod crème voor de behandeling van actinische keratose is een 0,4% (5/1214) frequentie van alopecie op de behandelplaats of omgeving aangetoond.

Een afname van de hemoglobine, het aantal witte bloedcellen, absolute neutrofielen en plaatjes is waargenomen in klinische onderzoeken. Deze afnames worden niet geacht klinisch significant te zijn bij patiënten met een normale hematologische reserve. Patiënten met afgenomen hematologische reserve zijn in klinische onderzoeken niet bestudeerd. Dalingen van hematologische parameters waarvoor klinische interventie vereist is, zijn gemeld op basis van postmarketing ervaring. Er zijn post-marketing meldingen van verhoogde leverenzymen.

Zelden zijn rapporten over een verergering van de auto-immuunziekte ontvangen.

Zeldzame gevallen van remote site dermatologische geneesmiddelreacties, zoals erythema multiforme, zijn gemeld uit klinisch onderzoek. Tot de ernstige huidreacties gemeld op basis van post-marketing ervaring behoren erythema multiforme, Steven Johnson syndroom en cutane lupus erythematosus.

d) Pediatrische patiënten

Imiquimod is onderzocht in gecontroleerde klinische studies met pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.1). Er was geen bewijs voor systemische reacties. Toedieningsplaatsreacties vonden met imiquimod vaker plaats van met de crèmebasis. De incidentie en intensiteit van deze reacties kwamen echter overeen met die die worden waargenomen bij de geregistreerde indicaties bij volwassenen. Er was bij pediatrische patiënten geen bewijs voor ernstige bijwerkingen veroorzaakt door imiquimod.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Systemische overdosering met imiquimod crème na lokale toediening is onwaarschijnlijk doordat het middel nauwelijks via de huid wordt opgenomen. Uit onderzoek bij konijnen is gebleken dat de dermale letale dosis groter is dan 5 g/kg. Een aanhoudende overdosering met op de huid aangebrachte imiquimod crème kan leiden tot ernstige lokale huidreacties.

Indien imiquimod crème per ongeluk oraal wordt ingenomen kunnen bij een dosis van 200 mg imiquimod, overeenkomend met de inhoud van ongeveer 16 sachets, symptomen ontstaan als misselijkheid, braken, hoofdpijn, spierpijn en koorts. De in klinisch opzicht ernstigste bijwerking, die is beschreven na meerdere orale doses van 200 mg of meer, is hypotensie die verdween na orale of intraveneuze toediening van vocht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: chemotherapeuticum voor lokaal gebruik, antiviraal middel, ATC-code: D06BB10

Imiquimod verandert de immunologische reactie. Bindingstudies onder verzadiging tonen aan dat op de immuuncellen die reageren, een membraanreceptor voor imiquimod aanwezig is. Imiquimod vertoont geen directe antivirale activiteit. In diersystemen is imiquimod een effectief antiviraal middel en werkt het als antitumormiddel voornamelijk via inductie van alfa-interferon en andere cytokines. De na het aanbrengen van imiquimod crème op genitale wratten volgende inductie van alfa-interferon en andere cytokines is ook in klinisch onderzoek aangetoond.

In een farmacokinetisch onderzoek zijn stijgingen aangetoond van de systemische gehalten van alfa-interferon en andere cytokines nadat imiquimod plaatselijk was aangebracht.

Actinische keratose (gegevens beschikbaar voor het test product, Bascellex 50 mg/g crème)

Klinische werkzaamheid

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebo-gecontroleerde, parallel ontworpen, klinische studie is uitgevoerd om de therapeutische gelijkwaardigheid te evalueren van het testproduct, Bascellex 50 mg/g crème met het referentie product, imiquimod 5% crème bij patiënten met actinische keratose. Patiënten waren gerandomiseerd en werden 8 weken (twee 4-weken durende kuren) behandeld.

De evaluatie van de werkzaamheid was gebaseerd op laesie-tellingen, uitgevoerd door de onderzoeker tijdens alle klinische bezoeken. De voornaamste statistische analyse was het aantal patiënten dat als Volledig Genezen werd beschouwd, gedefinieerd als 100% klaring van alle AK-laesies in het behandelingsgebied.

Voor de evaluatie van de therapeutische gelijkwaardigheid van het primaire eindpunt in de PP- en de mITT-populaties werden de volgende resultaten waargenomen: het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil tussen het aantal patiënten dat als Volledig Genezen werd beschouwd in de test- en referentiegroep, is voor beide populaties binnen het equivalentie-interval van -20% tot +20% gehouden. Voor de superioriteitsanalyses van het primaire eindpunt werden de volgende resultaten waargenomen: het aantal patiënten dat als 'Volledig Genezen' werd beschouwd in de test- en referentie groepen was significant hoger bij significantieniveau van 5% ($p < 0,05$) dan het aantal patiënten dat als Volledig Genezen werd beschouwd in de placebogroep.

Equivalentie: Per Protocolpopulatie					
			Verskil tussen behandelingen		
Behandelingsgroep	N	Aantal patiënten met gedeeltelijke klaring van AK (%)	Vershil	95% BI Evaluatie	
Test	187	60,43%	-1,11%	-11,61, 9,39	
Referentie	182	61,54%			
Equivalentie: mITT Populatie					
			Verskil tussen behandelingen		
Behandelingsgroep	N	Aantal patiënten met gedeeltelijke klaring van AK (%)	Vershil	95% CI Evaluatie	
Test	235	54,47%	-3,29%	-12,72, 6,13	
Referentie	232	57,76%			
Superioriteit: mITT Populatie					
			Actieve behandelingen vs. Placebo		
Behandelingsgroep	N	Aantal patiënten met gedeeltelijke klaring van AK (%)	Vershil	95% CI	P-waarde
Placebo	79	39,24%	-	-	-
Test	235	54,47%	15,23%	1,87, 28,58	0,0270
Referentie	232	57,76%	18,52%	5,17, 31,87	0,0066

95% betrouwbaarheidsinterval is gebaseerd op SE-diff met behulp van individuele (niet-gebundelde) reacties; P-waarde is gebaseerd op SE-diff met gebundelde reactie.

Daarom werden zowel de gelijkwaardigheid als de superioriteit aangetoond voor het primaire eindpunt.

Actinische keratose (gegevens beschikbaar voor het referentie product, imiquimod 5% crème)

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van imiquimod, driemaal per week aangebracht gedurende één cyclus van 4 weken of 2 cycli van 4 weken, gescheiden door een behandelingsvrije periode van 4 weken, is bestudeerd in twee dubbelblinde, vehiculum-gecontroleerde klinische onderzoeken. Patiënten hadden typische, zichtbare, discrete, niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe AK-laesies binnen een aaneengesloten gebied van 25 cm² op de kalende hoofdhuid of het gelaat. Een gebied van 4-8 AK laesies werd behandeld. De volledige klaring (imiquimod minus placebo) voor de gecombineerde studies was 46,1% (betrouwbaarheidsinterval 39,0%; 53,1%).

Gegevens over één jaar van twee gecombineerde observatieonderzoeken tonen een recidiefpercentage van 27% (35/128 patiënten) bij die patiënten met een klinische klaring na één of twee behandelkuren. Het recidiefpercentage voor individuele laesies was 5,6% (op een totaal van 737 geklaarde laesies kwamen 41 recidieven voor). De overeenkomende recidiefpercentages voor de placebogroep waren 47% (8/17 patiënten) en 7,5% (6/80 laesies).

Twee open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies vergeleken de langetermijneffecten van imiquimod met die van topisch diclofenac bij patiënten met actinische keratose met betrekking tot het risico op progressie tot in situ of invasief plaveiselcelcarcinoom (SCC). De officieel aanbevolen behandelingen werden gegeven. Indien het behandelde AK-gebied niet volledig vrij was van laesies, konden aanvullende behandelcycli worden gestart. Alle patiënten werden gevolgd tot terugtrekking uit de studie of tot 3 jaar na randomisatie. De resultaten zijn voortgekomen uit een meta-analyse van beide studies.

In totaal 482 patiënten werden opgenomen in deze studies. Hiervan ontvingen 481 patiënten studiemedicatie, van wie 243 patiënten werden behandeld met imiquimod en 238 patiënten met topisch diclofenac. Het behandelde AK-gebied bevond zich op de kalende hoofdhuid of het gezicht met een aaneengesloten gebied van ongeveer 40 cm² voor beide behandelgroepen die een mediaan aantal van 7 klinisch typische AK-laesies bij baseline hadden. Er is klinische ervaring met 90 patiënten die 3 of meer imiquimod behandelcycli kregen; 80 patiënten kregen 5 of meer behandelcycli met imiquimod gedurende de 3-jarige studieperiode.

Met betrekking tot het primaire eindpunt, histologische progressie, bleken in totaal 13 van de 242 patiënten (5,4%) van de imiquimodgroep en 26 van de 237 patiënten (11,0%) van de diclofenacgroep binnen 3 jaar een histologische progressie tot in situ of invasief SCC te hebben, een verschil van -5,6% (95% CI: 10,7% tot -0,7%). Daarvan hadden 4 van de 242 patiënten (1,7%) van de imiquimodgroep en 7 van de 237 patiënten (3,0%) van de diclofenacgroep een histologische progressie tot invasief SCC binnen de periode van 3 jaar.

Een totaal van 126 van de 242 patiënten die met imiquimod werden behandeld (52,1%) en 84 van de 237 patiënten behandeld met topisch diclofenac (35,4%) vertoonden een volledige klinische klaring van het behandelde AK-gebied in week 20 (d.w.z. ongeveer 8 weken na het einde van de eerste behandelcyclus); een verschil van 16,6% (95% CI: 7,7% - 25,1%). Voor die patiënten met een volledige klinische klaring van het behandelde AK-gebied werd het opnieuw optreden van AK-laesies geëvalueerd. Een patiënt werd geteld als 'opnieuw optreden' in deze studies als ten minste één AK-laesie werd waargenomen in het gebied van volledige klaring, waarbij een terugkerende laesie een laesie kon zijn die optrad op dezelfde plaats als een eerder verdwenen laesie of een nieuw geïdentificeerde laesie waar dan ook in het behandelde AK-gebied. Het risico van heroptreden van AK-laesies in het behandelde gebied (zoals hierboven gedefinieerd) tot 12 maanden was 39,7% (50 van de 126 patiënten) bij patiënten behandeld met imiquimod vergeleken met 50,0% (42 van de 84 patiënten) bij patiënten behandeld met topisch diclofenac, een verschil van -10,3% (95% CI: -23,6% tot 3,3%); en tot 36 maanden 66,7% (84 van de 126 patiënten) voor behandeling met imiquimod en 73,8% (62 van de 84 patiënten) voor topisch diclofenac, een verschil van -7,1% (95% CI: -19,0% tot 5,7%).

Een patiënt met heroptredende AK-laesies (zoals hierboven gedefinieerd) in het gebied met volledige klaring had een kans van ongeveer 80% op volledige klaring na een extra imiquimod behandelcyclus vergeleken met kans van ongeveer 50% bij herbehandeling met topisch diclofenac.

Pediatrische patiënten

De goedgekeurde indicatie actinische keratose is een aandoening die over het algemeen niet wordt waargenomen in de pediatrische populatie en is niet onderzocht.

Imiquimod is geëvalueerd in vier gerandomiseerde, vehicel-gecontroleerde, dubbelblinde studies bij kinderen van 2 tot 15 jaar met molluscum contagiosum (imiquimod n= 576, vehicel n = 313). Deze studies waren bij geen van de onderzochte doseringregimes (3x/week gedurende ≤ 16 weken en 7x/week gedurende ≤ 8 weken) in staat de effectiviteit van imiquimod aan te tonen.

De verhouding risico/voordeel van het geneesmiddel Bascellex 50 mg/g crème bij de indicaties uitwendige genitale en perianale wratten en kleine oppervlakkige basaalcelcarcinomen, goedgekeurd voor het referentieproduct imiquimod 5% crème, is niet bekend vanwege een gebrek aan gegevens.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Bij de mens wordt minder dan 0,9% van een enkele, lokaal aangebrachte dosis radioactief gemerkt imiquimod via de huid geabsorbeerd. De geringe hoeveelheid van het middel die in de systemische circulatie terechtkomt, wordt direct uitgescheiden met de urine en de feces, in een gemiddelde verhouding van ongeveer 3 : 1. Na lokale toediening van een of meerdere doses is het middel niet in aantoonbare hoeveelheden (>5 ng/ml) in het serum aanwezig.

De absorptie tot in de bloedsomloop (percutane doordringing) werd berekend op basis van uit de urine en de feces teruggewonnen koolstof-14 van [C^{14}] imiquimod.

Een minimale systemische absorptie van imiquimod 12,5 mg/250 mg crème door de huid bij 58 patiënten met actinische keratose is waargenomen bij een dosering van driemaal per week, gedurende 16 weken. In dit onderzoek is de mate van percutane absorptie tussen de eerste en laatste doses niet significant gewijzigd. De piekwaarden van de geneesmiddelconcentratie in serum aan het einde van week 16 zijn tussen 9 en 12 uur gemeten en bedroegen respectievelijk 0,1, 0,2 en 1,6 ng/mL voor het aanbrengen op respectievelijk het gezicht (12,5 mg, 1 sachet voor eenmalig gebruik), de hoofdhuid (25 mg, 2 sachets) en de handen/armen (75 mg, 6 sachets). Het huidoppervlak waarop de crème werd aangebracht, is in de groep hoofdhuid en handen/armen niet gecontroleerd. Dosisevenredigheid werd niet waargenomen. Er is een schijnbare halfwaardetijd berekend die ongeveer 10 keer langer was dan de halfwaardetijd van 2 uur na een onderhuidse dosering in een eerder onderzoek, hetgeen wijst op een verlengde retentie van het geneesmiddel in de huid. Wat er bij deze patiënten in de urine werd teruggevonden, was in week 16 minder dan 0,6 procent van de aangebrachte dosis.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten met molluscum contagiosum (MC) zijn de farmacokinetische eigenschappen van imiquimod onderzocht na enkele en meerdere topicale applicaties. De gegevens van de systemische blootstelling lieten zien dat de mate van absorptie van imiquimod na topicale applicatie op de huid met MC laesies bij pediatrische patiënten van 6-12 jaar klein was en vergelijkbaar met de waarnemingen bij gezonde volwassenen en volwassenen met actinische keratose of superficiële basaalcelcarcinomen. Bij jongere patiënten, met de leeftijd van 2-5 jaar, was de absorptie, gebaseerd op C_{max} waarden, hoger vergeleken met volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens wezen niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, mutageniteit en teratogeniciteit. In een vier maanden durend onderzoek naar toxische effecten op de huid bij ratten werd een significante afname van het lichaamsgewicht en toename van het gewicht van de milt waargenomen van 0,5 en 2,5 mg/kg; soortgelijke effecten werden niet waargenomen in een vier maanden durend huidonderzoek bij muizen. Lokale huidirritatie, met name bij hogere doseringen, werd bij beide diersoorten waargenomen.

Een onderzoek naar de carcinogeniciteit van dermale toediening op drie dagen per week gedurende twee jaar bij de muis gaf geen inductie van tumoren op de plaats van applicatie. De incidentie van hepatocellulaire tumoren onder de behandelde proefdieren was echter hoger dan onder de controledieren. Het mechanisme hiervan is niet bekend, maar aangezien de systemische resorptie van imiquimod via de huid bij de mens zeer laag is, en het niet mutageen is, is het risico van systemische blootstelling bij de mens waarschijnlijk laag. Bovendien werden in een carcinogeniciteitsonderzoek naar orale toediening bij ratten gedurende 2 jaar op geen enkele plaats tumoren waargenomen.

Imiquimod crème werd bestudeerd in een foto-carcinogeniciteitsbioassay bij haarloze albinomuisen die blootgesteld waren aan nagebootste UV-zonnestrallen (UVR). De dieren kregen driemaal per week imiquimod crème toegediend en werden 40 weken lang 5 dagen per week bestraald. De muizen

werden gehandhaafd voor nog eens 12 weken tot in totaal 52 weken. Tumoren deden zich eerder en in een groter aantal voor bij de groep muizen die de vehiculum-crème toegediend kregen in vergelijking met de lage UVR-controlegroep. De significantie voor de mens is onbekend. De lokale toediening van imiquimod crème in welke dosering dan ook resulteerde niet in een vergroting van de tumor in vergelijking met de vehiculum-crème-groep.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Isostearinezuur
Benzylalcohol
Cetylalcohol
Stearylalcohol
Wit, zacht paraffine
Polysorbaat 60
Sorbitanmonostearaat
Glycerol
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Xanthaangom
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Eenmaal geopende sachets mogen niet opnieuw worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 12 of 24 aluminiumfolie sachets voor eenmalig gebruik die 250 mg crème bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 120768

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 11 juni 2018

Datum van laatste verlenging: 22 maart 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 10 november 2023