

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zyclara crema 3,75%

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna bustina contiene 9,375 mg di imiquimod in 250 mg di crema (3,75 %).
Ciascun grammo di crema contiene 37,5 mg di imiquimod.

Eccipienti con effetti noti:

Metilparaidrossibenzoato (E 218) 2,0 mg /g crema

Propilparaidrossibenzoato (E 216) 0,2 mg /g crema

Alcol cetilico 22,0 mg /g crema

Alcol stearilico 31,0 mg /g crema

Alcol benzilico 20,0 mg/g crema

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

Crema di colore da bianco a giallo pallido, dall'aspetto uniforme.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zyclara è indicato per il trattamento topico della cheratosi attinica tipica, non ipercheratosicae, non ipertrofica, visibile o palpabile dal punto di vista clinico, che interessa l'intero viso o il cuoio capelluto calvo in adulti immunocompetenti, quando altre opzioni terapeutiche topiche sono controindicate o meno appropriate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Zyclara (per applicazione: fino a 2 bustine, 250 mg di crema a base di imiquimod per bustina) deve essere applicato una volta a giorno, prima di coricarsi, sulla cute dell'area di trattamento, per una durata di due cicli di terapia di 2 settimane ciascuno, interrotti da un ciclo di 2 settimane senza trattamento, o secondo le indicazioni del medico.

L'area di trattamento è l'intero viso o il cuoio capelluto calvo.

Le reazioni cutanee locali nell'area di trattamento sono in parte attese e comuni, a causa del meccanismo di azione di Zyclara (vedere paragrafo 4.4). Se necessario, è possibile far osservare al paziente un periodo di riposo di diversi giorni se il paziente lamenta fastidio o a seconda della gravità della reazione cutanea locale. Tuttavia, il ciclo di trattamento di 2 settimane non deve essere prolungato a causa delle dosi dimenticate o dei periodi di riposo.

Durante il trattamento è possibile riscontrare un aumento temporaneo del numero delle lesioni da cheratosi attinica, a causa del probabile effetto di imiquimod di svelare e di trattare lesioni subcliniche. La risposta al trattamento non può essere adeguatamente valutata fino a che non sono risolte le

reazioni cutanee locali. I pazienti devono proseguire il trattamento come prescritto. Il trattamento deve essere continuato per l'intera durata del ciclo di terapia, anche se tutte le lesioni da cheratosi attinica sembrano essere scomparse.

L'esito clinico della terapia deve essere determinato dopo la rigenerazione della cute trattata, circa 8 settimane dopo la conclusione del trattamento e successivamente ad intervalli appropriati in base al giudizio clinico. Le lesioni che non rispondono completamente al trattamento a 8 settimane dopo il secondo ciclo di terapia devono essere attentamente rivalutate e può essere considerato un ulteriore trattamento di 2 settimane di Zyclara.

Si consiglia una terapia diversa se la lesione trattata mostra una risposta insufficiente a Zyclara.

Le lesioni da cheratosi attinica che sono state eliminate dopo 2 cicli di trattamento con Zyclara di 2 settimane e che successivamente ricompaiono possono essere ritratte con ulteriori 1 o 2 cicli di trattamento con Zyclara di 2 settimane dopo una pausa di trattamento di almeno 12 settimane.

Compromissione epatica o renale

Pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa non sono stati inclusi negli studi clinici. Tali pazienti devono essere attentamente monitorati da un medico esperto.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di imiquimod sulla cheratosi attinica nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zyclara è indicato solo per uso esterno. Evitare il contatto con occhi, labbra e narici.

L'area di trattamento non deve essere bendata né altrimenti occlusa.

Il medico deve mostrare al paziente la corretta tecnica di applicazione, per ottenere il massimo beneficio dalla terapia con Zyclara.

Zyclara deve essere applicato una volta al giorno, prima di coricarsi, sulla cute dell'area di trattamento e lasciata sulla cute per circa 8 ore. Durante questo periodo, il paziente deve evitare di fare docce o bagni. Prima di applicare la crema, il paziente deve lavare l'area di trattamento con sapone delicato e acqua e lasciare che l'area si asciughi perfettamente. Deve essere applicato uno strato sottile di Zyclara sull'intera area di trattamento e si deve massaggiare fino all'assorbimento della crema. Per ogni applicazione giornaliera, è possibile utilizzare fino a 2 bustine di Zyclara sull'area di trattamento (intero viso o cuoio capelluto, ma non entrambi). Le bustine parzialmente utilizzate devono essere gettate e non riutilizzate. Zyclara deve essere lasciata sulla cute per circa 8 ore, dopo di che, è indispensabile togliere la crema lavando l'area e le mani con sapone delicato e acqua.

Lavare con cura le mani prima e dopo l'applicazione della crema.

Dose dimenticata

Nel caso in cui venga dimenticata una dose, i pazienti devono attendere la sera successiva per applicare Zyclara, continuando poi con lo schema di trattamento regolare. La crema non deve essere applicata più di una volta al giorno. Ciascun ciclo di trattamento non deve essere prolungato oltre le 2 settimane a causa delle dosi dimenticate o dei periodi di riposo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Istruzioni generali per il trattamento

Le lesioni clinicamente atipiche per la cheratosi attinica o di sospetta natura maligna, devono essere sottoposte a biopsia per determinare il trattamento appropriato.

Il contatto con occhi, labbra e narici, deve essere evitato poiché imiquimod non è stato valutato per il trattamento della cheratosi attinica sulle palpebre, all'interno di narici od orecchie, o sull'area delle labbra, all'interno del bordo vermiglio.

La terapia con crema a base di imiquimod, è controindicata fino a che la cute non si è rimarginata dopo eventuali precedenti applicazioni di un qualsiasi medicinale o esecuzioni di interventi chirurgici. L'applicazione su cute lesionata può generare un aumento dell'assorbimento di imiquimod a livello sistemico, comportando un maggior rischio di eventi avversi (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

A causa della preoccupazione suscitata dall'aumento della sensibilità alle scottature solari, durante l'uso di Zyclara si consiglia al paziente di usare creme solari, oltre a ridurre drasticamente o a evitare l'esposizione al sole naturale o artificiale (lettini solari o trattamento UVA/B). L'area superficiale cutanea trattata deve essere protetta dall'esposizione solare.

Imiquimod è controindicato per il trattamento di lesioni da cheratosi attinica, con ipercheratosi o ipertrofia marcate, come i corni cutanei.

Reazioni cutanee locali

Durante la terapia e fino alla guarigione, la cute interessata può apparire assai diversa dalla cute sana. Le reazioni cutanee locali sono comuni, ma di solito perdono intensità durante la terapia o si risolvono dopo l'interruzione del trattamento con crema a base di imiquimod. Di rado, solo dopo qualche applicazione di crema a base di imiquimod, possono verificarsi intense reazioni infiammatorie locali, compresa essudazione o erosione cutanea.

Esiste un'associazione fra la percentuale di guarigione completa e l'intensità delle reazioni cutanee locali (ad esempio, eritema). Tali reazioni cutanee locali possono essere correlate alla stimolazione di una risposta immunitaria locale. Inoltre, imiquimod ha la capacità di esacerbare le condizioni infiammatorie della cute. Se necessario, è possibile far osservare al paziente un periodo di riposo di diversi giorni se il paziente lamenta fastidio o a seconda della gravità della reazione cutanea locale. Il trattamento con crema a base di imiquimod può essere ripreso dopo che la reazione cutanea si è attenuata. L'intensità delle reazioni cutanee locali tende a essere inferiore nel secondo ciclo di trattamento con Zyclara, rispetto al primo.

Reazioni sistemiche

Segni e sintomi influenzali a livello sistemico possono accompagnare o addirittura precedere reazioni cutanee locali intense e possono comprendere affaticamento, nausea, febbre, mialgia, artralgia e brividi. Deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento o un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con riserva ematologica ridotta devono essere monitorati attentamente da un medico esperto (vedere paragrafo 4.8).

Popolazioni speciali

Pazienti con malattie cardiache, compromissione epatica o renale non sono stati inclusi negli studi clinici. Tali pazienti devono essere monitorati attentamente da un medico esperto.

Uso in pazienti immunocompromessi e/o in pazienti con patologie autoimmuni

La sicurezza e l'efficacia di Zyclara non sono state ancora stabilite in pazienti immunocompromessi (ad esempio, pazienti sottoposti a trapianto di organo) e/o pazienti affetti da patologie autoimmuni. Pertanto, imiquimod deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). Per questi pazienti si deve prendere in considerazione di bilanciare il beneficio del trattamento con imiquimod con il rischio associato alla possibilità che si manifesti il rigetto dell'organo o la malattia da trapianto contro l'ospite, oppure un possibile peggioramento della patologia autoimmune.

Ritrattamento

Informazioni sul ritrattamento delle lesioni da cheratosi attinica che sono state eliminate dopo due cicli di 2 settimane di terapia con Zyclara e successivamente recidivate, sono riportate nei paragrafi 4.2 e 5.1.

Eccipienti

L'alcol stearilico e l'alcol cetilico possono causare reazioni cutanee locali (ad esempio, dermatite da contatto). L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche e lieve irritazione locale.

Metilparaidrossibenzoato (E218) e propilparaidrossibenzoato (E216) possono causare reazioni allergiche (eventualmente ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione, inclusi quelli con medicinali immunosoppressori. Le interazioni con medicinali sistemici sono limitate dal minimo assorbimento percutaneo di crema a base di imiquimod.

A causa delle proprietà immunostimolanti, la crema a base di imiquimod deve essere usata con cautela in pazienti cui vengono somministrati farmaci immunosoppressori (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di Zyclara e di altre creme a base di imiquimod nella stessa area di trattamento deve essere evitato, poiché contengono lo stesso principio attivo (imiquimod) e possono aumentare il rischio e la gravità di reazioni cutanee locali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sulle gravidanze esposte a imiquimod. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Occorre prestare cautela nel prescrivere Zyclara alle donne durante la gravidanza. Zyclara deve essere utilizzata durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se imiquimod/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Zyclara tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati clinici disponibili. Il rischio potenziale per l'uomo è ignoto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zyclara non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

I dati descritti di seguito rispecchiano l'esposizione a Zyclara o all'agente veicolante in 319 pazienti arruolati in due studi clinici in doppio cieco. I soggetti hanno applicato fino a due bustine di Zyclara crema 3,75% o dell'agente veicolante ogni giorno sulla cute dell'area interessata (l'intero viso o il cuoio capelluto calvo, ma non entrambi) per due cicli di terapia di 2 settimane, separati da un ciclo di pausa di 2 settimane.

Negli studi clinici la maggior parte dei pazienti (159/160) che hanno applicato Zyclara per il trattamento della cheratosi attinica, ha manifestato reazioni cutanee locali (più spesso, eritema, crosta ed esfoliazione/secchezza della sede di applicazione) nell'area interessata. Tuttavia, solo l'11% (17/160) dei pazienti negli studi clinici con Zyclara ha necessitato di periodi di riposo (interruzione del trattamento), a causa di reazioni avverse locali. Alcune reazioni avverse di natura sistemica, comprese cefalea 6% (10/160) e affaticamento 4% (7/160), sono state segnalate da pazienti trattati con Zyclara negli studi clinici.

Tabella delle reazioni avverse

I dati presentati nella seguente tabella rispecchiano:

- l'esposizione a Zyclara o all'agente veicolante negli studi citati in precedenza (frequenze da molto comune a non comune e con frequenza maggiore dopo l'agente veicolante).
- l'esperienza con crema a base di imiquimod al 5%

Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto raro ($< 1/10.000$) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Herpes simplex
	Non comune	Infezione Pustole
	Frequenza non nota	Infezione cutanea
Disturbi del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfadenopatia
	Frequenza non nota	Emoglobina ridotta
		Conta dei leucociti diminuita
		Conta dei neutrofili diminuita Conta delle piastrine diminuita
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Esacerbazione di patologie autoimmuni
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia
		Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
	Non comune	Depressione
		Irritabilità
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
		Capogiro
Patologie dell'occhio	Non comune	Irritazione congiuntivale
		Edema delle palpebre
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Congestione nasale
		Dolore faringo-laringeo
Patologie epatobiliari	Frequenza non nota	Enzima epatico aumentato
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
		Diarrea
		Vomito
	Non comune	Secchezza della bocca
		Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto	Molto comune	Eritema

sottocutaneo		Croste
		Esfoliazione della cute
		Edema della cute
		Ulcera della cute
		Ipopigmentazione della cute
	Comune	Dermatite
	Non comune	Edema della faccia
	Raro	Reazione dermatologica in siti remoti
	Frequenza non nota	Alopecia
		Eritema multiforme
		Sindrome di Stevens Johnson
		Lupus eritematoso cutaneo
		Iperpigmentazione della cute
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
		Artralgia
	Non comune	Dolore dorsale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Eritema in sede di applicazione
		Crosta in sede di applicazione
		Esfoliazione in sede di applicazione
		Secchezza in sede di applicazione
		Edema in sede di applicazione
		Ulcera in sede di applicazione
		Perdita in sede di applicazione
	Comune	Reazione in sede di applicazione
		Prurito in sede di applicazione
		Dolore in sede di applicazione
		Tumefazione in sede di applicazione
		Brucciore in sede di applicazione
		Irritazione in sede di applicazione
		Rash in sede di applicazione
		Affaticamento
		Piressia
		Malattia simil-influenzale
	Dolore	
	Non comune	Dolore toracico
		Dermatite in sede di applicazione
		Sanguinamento in sede di applicazione
		Papule in sede di applicazione
		Parestesia in sede di applicazione
		Iperestesia in sede di applicazione
		Infiammazione in sede di applicazione
		Cicatrice in sede di applicazione
		Lesione cutanea in sede di applicazione
Vesciche in sede di applicazione		
Calore in sede di applicazione		
Astenia		
Brividi		
Letargia		
Fastidio		
Infiammazione		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Patologie del sistema emopoietico

Negli studi clinici condotti sull'uso della crema a base di imiquimod al 5%, sono stati osservati riduzioni dell'emoglobina, diminuzione della conta dei leucociti, dei neutrofilici assoluti e delle piastrine. Si ritiene che tali riduzioni non siano clinicamente significative in pazienti con riserva ematologica normale. Negli studi clinici non sono stati studiati pazienti con ridotta riserva ematologica. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono state segnalate riduzioni dei parametri ematologici che hanno richiesto un intervento clinico.

Infezioni cutanee

Durante il trattamento con imiquimod sono stati osservati casi di infezioni cutanee. Mentre non sono risultati postumi gravi, deve essere sempre presa in considerazione la possibilità di infezione su cute lesionata.

Ipopigmentazione ed iperpigmentazione

Sono state segnalate ipopigmentazione e iperpigmentazione localizzate conseguenti all'uso di crema a base di imiquimod al 5%. Le informazioni sul *follow-up* indicano che queste variazioni cromatiche della cute possono essere permanenti in alcuni pazienti.

Reazioni dermatologiche in siti remoti

Dagli studi clinici relativi alla terapia con crema a base di imiquimod al 5%, sono stati segnalati rari casi di reazioni dermatologiche in siti remoti, compreso eritema multiforme.

Alopecia

Gli studi clinici condotti sull'uso di crema a base di imiquimod al 5%, per il trattamento di cheratosi attinica, hanno individuato una frequenza dello 0,4% (5/1.214) di alopecia nella sede di applicazione o nell'area circostante.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Se applicata a livello topico, è improbabile un sovradosaggio sistemico con crema a base imiquimod, a causa del minimo assorbimento percutaneo. Studi condotti in conigli rivelano che la dose letale dermica di imiquimod è maggiore di 5 g/kg. Il sovradosaggio topico persistente della crema a base di imiquimod può generare gravi reazioni cutanee locali e può aumentare il rischio di reazioni sistemiche.

Dopo un'ingestione accidentale di una dose singola di imiquimod da 200 mg, che corrisponde al contenuto di più di 21 bustine di Zyclara, possono manifestarsi nausea, emesi, cefalea, mialgia e febbre. L'evento avverso clinicamente più grave, che è stato riportato dopo dosi orali multiple \geq 200 mg, è stato ipotensione, risolta dopo una somministrazione orale o endovenosa di liquidi.

La gestione del sovradosaggio deve consistere nel trattamento dei sintomi clinici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico, antivirali, codice ATC: D06BB10

Effetti farmacodinamici

Imiquimod è un modificatore della risposta immunitaria. È il composto guida della famiglia delle imidazoline. Studi sulla saturabilità dei legami indicano l'esistenza di recettori di membrana per imiquimod sulle cellule rispondenti, chiamati recettore di tipo Toll 7 e 8. Imiquimod induce il rilascio di interferone alfa (IFN- α) e di altre citochine da una varietà di cellule umane e animali (ad esempio, dai monociti/macrofagi e dai cheratinociti umani). L'applicazione topica *in vivo* di crema a base di imiquimod sulla cute di topi, ha generato un aumento delle concentrazioni di IFN e di fattore di necrosi tumorale (TNF), rispetto alla cute di topi non trattati. Il pannello delle citochine indotte varia in base all'origine del tessuto cellulare. Inoltre, il rilascio di citochine è stato indotto dopo applicazione dermica e somministrazione orale di imiquimod in vari animali da laboratorio e in studi condotti nell'uomo. Nei modelli animali, imiquimod è efficace contro infezioni virali e agisce da agente antitumorale inducendo principalmente il rilascio di IFN- α e di altre citochine.

Nei dati relativi all'uomo, sono stati osservati anche aumenti dei livelli sistemici di interferone alfa e di altre citochine, dopo l'applicazione topica di imiquimod.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Zyclara è stata studiata in due studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati con agente veicolante. I pazienti presentavano 5-20 lesioni da cheratosi attinica tipiche, visibili o palpabili in un'area che superava i 25 cm² sul viso o sul cuoio capelluto calvo. 319 pazienti affetti da cheratosi attinica sono stati trattati con un massimo di 2 bustine di imiquimod crema 3,75% una volta al giorno, o con agente veicolante corrispondente, per due cicli di terapia di 2 settimane, interrotti da un ciclo di pausa di 2 settimane. Per gli studi clinici combinati, alla visita dopo 8 settimane post trattamento la percentuale di guarigione completa dell'intero viso o del cuoio capelluto calvo con imiquimod crema 3,75% era del 35,6 % (57/160 pazienti, IC 28,2%, 43,6%), con l'agente veicolante era del 6,3% (10/159 pazienti, IC 3,1%, 11,3%). Non sono state osservate differenze generali di sicurezza o di efficacia fra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e fra i pazienti più giovani. È stato segnalato carcinoma a cellule squamose nell'1,3% (2/160) dei pazienti trattati con imiquimod 3.75%, nello 0,6% (1/159) trattato con l'agente veicolante. Questa differenza non è stata statisticamente significativa.

In uno studio di *follow-up*, dove i pazienti inizialmente trattati con imiquimod 3.75%, sono stati seguiti per almeno 14 mesi senza alcun ulteriore trattamento contro la cheratosi attinica, il 40,5% dei pazienti ha mostrato una guarigione completa sostenuta dell'intera area di trattamento (viso intero o cuoio capelluto). Oltre a questi, non sono disponibili ulteriori dati per imiquimod 3.75% sulla guarigione a lungo termine.

Due studi controllati randomizzati hanno esaminato gli effetti a lungo termine di imiquimod 5% (e non con Zyclara 3,75%) rispetto a diclofenac topico (3% di gel). In questi studi, l'area di trattamento era localizzata sul cuoio capelluto calvo o sul viso con un'area contigua di circa 40 cm² e presentava un numero mediano di 7 lesioni clinicamente tipiche di cheratosi attinica al basale. I trattamenti in studio sono stati somministrati secondo le raccomandazioni ufficiali. Questi studi hanno dimostrato che imiquimod è risultato migliore di diclofenac topico nel prevenire la progressione istologica delle lesioni da cheratosi attinica nel carcinoma a cellule squamose in situ o invasivo. Inoltre, questi studi hanno sostenuto l'uso fino a 2 cicli di trattamento aggiuntivi di imiquimod quando le lesioni da cheratosi attinica non erano completamente eliminate o se le lesioni recidivavano dopo il successo iniziale del trattamento con imiquimod.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea del Farmaco ha esonerato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica trattati con Zyclara per cheratosi attinica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Meno dello 0,9% di una dose singola di imiquimod marcato con isotopo radioattivo, applicata a livello topico, è stato assorbito attraverso la cute dei pazienti.

L'esposizione sistemica (penetrazione percutanea) è stata calcolata dal recupero di carbonio 14 da imiquimod marcato con [¹⁴C] in urina e feci.

Durante uno studio farmacocinetico con imiquimod crema al 3,75%, dopo l'applicazione di 2 bustine una volta al giorno (18,75 mg di imiquimod/die) per un massimo di tre settimane sull'intero viso e/o sul cuoio capelluto (circa 200 cm²), è stato osservato un basso assorbimento sistemico di imiquimod in pazienti affetti da cheratosi attinica. I livelli allo stato stazionario sono stati raggiunti in 2 settimane e il tempo fino alle concentrazioni massime (T_{max}) variava fra 6 e 9 ore dopo la prima applicazione.

Distribuzione

La concentrazione media sierica di picco di imiquimod alla fine dello studio farmacocinetico era dello 0,323 ng/mL.

Biotrasformazione

Imiquimod somministrato oralmente è rapidamente e largamente metabolizzato in due metaboliti principali.

Eliminazione

L'esigua quantità di medicinale che è stato assorbito nella circolazione sistemica è stata immediatamente escreta attraverso urina e feci, con un rapporto medio di circa 3:1.

L'emivita apparente dopo il dosaggio topico di imiquimod crema al 3,75% nello studio di farmacocinetica è stata calcolata come circa 29 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, mutagenicità e teratogenicità.

In uno studio clinico sulla tossicità dermica nei ratti, della durata di quattro mesi, sono stati osservati calo ponderale e aumento di peso della milza entrambi significativi a 0,5 e 2,5 mg/kg; effetti simili non sono stati osservati in uno studio dermico condotto nei topi per quattro mesi. In entrambe le specie, è stata osservata irritazione dermica locale, soprattutto a dosi più elevate.

Uno studio sulla cancerogenicità nei topi, della durata di 18 mesi, con somministrazione dermica per tre giorni la settimana, non ha indotto alcuna formazione tumorale nella sede di applicazione. Solo nei topi femmina le incidenze di adenomi epatocellulari sono state lievemente maggiori di quelle dei gruppi di controllo. L'incidenza corrisponde perfettamente allo spettro di tumori spontanei, come è noto nei topi in corrispondenza della loro età. Pertanto, queste risultanze si ritengono incidentali. Poiché imiquimod ha uno scarso assorbimento sistemico dalla cute dell'uomo e non è mutageno, qualsiasi rischio per l'uomo derivante dall'esposizione sistemica, ha una scarsa probabilità di manifestazione. Inoltre, in uno studio di cancerogenicità orale, condotto nei ratti per 2 anni, non sono stati osservati tumori in nessuna sede.

La crema a base di imiquimod è stata valutata in un saggio biologico di fotocancerogenicità in topi albini privi di pelo, esposti a radiazione ultravioletta (UVR) solare simulata. Gli animali sono stati trattati con crema base di imiquimod tre volte la settimana e sono stati irradiati 5 giorni la settimana per 40 settimane. I topi sono stati conservati per ulteriori 12 settimane. Nel gruppo di topi trattati con la agente veicolante, i tumori si sono presentati prima e in numero maggiore rispetto al gruppo di

controllo con scarsa UVR. Non è noto il significato per l'uomo. La somministrazione topica della crema a base di imiquimod non ha generato alcuna accentuazione del tumore a nessuna dose, rispetto al gruppo trattato con agente veicolante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido isostearico
Alcol benzilico
Alcool cetilico
Alcol stearilico
Paraffina morbida bianca
Polisorbato 60
Sorbitano stearato
Glicerolo
Metilparaidrossibenzoato (E 218)
Propilparaidrossibenzoato (E 216)
Gomma xanthan
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Le bustine non devono essere riutilizzate una volta aperte.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 14, 28 e 56 bustine monouso di poliestere/polietilene a bassa densità bianco/pellicola di alluminio, contenenti 250 mg di crema.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda AB
Pipers väg 2A
170 73 Solna
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/783/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23/08/2012

Data dell'ultimo rinnovo: 22/03/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali:

<http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Germany

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento secondo RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).