

### AKSUNIM® 50 mg/g Creme



#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AKSUNIM® 50 mg/g Creme

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 12,5 mg Imiquimod in 250 mg Creme (5 %).  
1 g Creme enthält 50 mg Imiquimod.

##### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) 2,0 mg/g Creme  
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) 0,2 mg/g Creme  
Cetylalkohol (Ph.Eur.) 22,0 mg/g Creme  
Stearylalkohol (Ph.Eur.) 31,0 mg/g Creme  
Benzylalkohol 50,0 mg/g Creme

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Creme  
Weiße bis leicht gelbliche, geschmeidige Creme.

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

##### 4.1 Anwendungsgebiete

Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von

- klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (AKs) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind. Siehe auch Abschnitt 5.1.

##### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

###### Dosierung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und begleitet werden. Imiquimod-Creme soll 4 Wochen lang jeweils dreimal wöchentlich (Beispiel: Montag, Mittwoch und Freitag) vor dem Zubettgehen aufgetragen und ca. 8 Stunden lang auf der Haut belassen werden. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Zeitraum soll dann die Abheilung der AKs beurteilt werden. Wenn noch Läsionen vorhanden sind, soll die Behandlung weitere 4 Wochen fortgesetzt werden.

Die empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels.

Eine Unterbrechung im oben beschriebenen Behandlungsablauf sollte erwogen werden, wenn intensive lokale Entzündungsreaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.4) oder wenn im Behandlungsbereich eine Infektion beobachtet wird. Im Fall einer Infektion im Behandlungsbereich sollten geeignete weitere Maßnahmen ergriffen werden. Kein Behandlungszeitraum sollte aufgrund solcher Behandlungspausen oder wegen vergessener Cremeanwendungen über 4 Wochen hinaus ausgedehnt werden.

Wenn im Behandlungsbereich keine vollständige Abheilung aller Läsionen bei der Kontrolluntersuchung rund 8 Wochen nach dem letzten 4-wöchigen Behandlungszeitraum festgestellt wird, kann eine weitere 4-wöchige Behandlung mit Imiquimod-Creme in Erwägung gezogen werden.

Eine andere Behandlung wird empfohlen, wenn die behandelte(n) Läsion(en) unzureichendes Ansprechen auf Imiquimod zeigt bzw. zeigen.

### AKSUNIM® 50 mg/g Creme



Aktinische Keratose Läsionen, welche nach einem oder zwei 4-wöchigen Behandlungszeiträumen abgeheilt waren, später aber wieder auftreten, können erneut, nach einer mindestens 12-wöchigen Behandlungspause, mit einem oder zwei weiteren 4-wöchigen Behandlungszeiträumen von Imiquimod-Creme behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient die Creme auftragen, sobald er/sie dies bemerkt und dann mit dem üblichen Therapieplan fortfahren. Allerdings soll die Creme nicht mehr als einmal pro Tag aufgetragen werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Imiquimod bei Kindern und Jugendlichen in den zugelassenen Indikationen vor.

Bei Kindern mit Molluscum Contagiosum soll Imiquimod wegen mangelnder Wirksamkeit in dieser Indikation nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

Vor dem Auftragen von Imiquimod-Creme soll der Patient den Behandlungsbereich mit milder Seife und Wasser waschen und sorgfältig abtrocknen. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Die Creme soll in den Behandlungsbereich eingerieben werden, bis sie eingezogen ist. Die Creme soll vor dem Zubettgehen aufgetragen werden und etwa 8 Stunden auf der Haut verbleiben. Während dieser Einwirkzeit soll auf Duschen und Baden verzichtet werden. Nach der Einwirkzeit soll die Imiquimod-Creme mit milder Seife und Wasser abgewaschen werden. Einmal geöffnete Beutel sollten nicht nochmals verwendet werden. Vor und nach dem Auftragen der Creme sind die Hände gründlich zu waschen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Kontakt mit Augen, Lippen und Nasenschleimhaut vermeiden.

Unter der Behandlung mit Imiquimod-Creme kann es zu einer Verschlechterung entzündlicher Hauterscheinungen kommen.

Imiquimod-Creme sollte bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (siehe Abschnitt 4.5) mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte bei diesen Patienten eine Abwägung zwischen dem Nutzen einer Behandlung mit Imiquimod und dem mit einer möglichen Verschlimmerung ihrer Autoimmunerkrankung verbundenen Risiko erfolgen.

Bei organtransplantierten Patienten (siehe Abschnitt 4.5) sollte Imiquimod-Creme mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte bei diesen Patienten eine Abwägung zwischen dem Nutzen einer Behandlung mit Imiquimod und dem mit einer möglichen Organabstoßung oder Graft-versus-host-Reaktion verbundenen Risiko erfolgen.

Imiquimod-Creme sollte nach vorheriger medikamentöser oder chirurgischer Behandlung erst dann eingesetzt werden, wenn die Haut abgeheilt ist. Die Anwendung auf geschädigter Haut kann eine erhöhte systemische Resorption von Imiquimod zur Folge haben, die zu einem erhöhten Risiko von unerwünschten Wirkungen führen kann (vgl. Abschnitte 4.8 und 4.9).

Das Anlegen eines Okklusivverbandes während der Behandlung mit Imiquimod-Creme wird nicht empfohlen.

Die sonstigen Bestandteile Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216) können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Cetylalkohol (Ph.Eur.) und Stearylalkohol (Ph.Eur.) können örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält in jedem Beutel 12,5 mg Benzylalkohol, entsprechend 50 mg/g Creme. Benzylalkohol kann leichte, lokale Reizungen hervorrufen.

### AKSUNIM® 50 mg/g Creme



In seltenen Fällen kann nach nur wenigen Anwendungen von Imiquimod-Creme eine heftige nässende oder erosive lokale Entzündungsreaktion der Haut auftreten.

Diese lokalen Entzündungsreaktionen können begleitet oder auch eingeleitet werden durch grippeähnliche Symptome einschließlich Unwohlsein, Fieber, Übelkeit, Muskelschmerzen und Schüttelfrost. Eine Unterbrechung der Therapie sollte erwogen werden.

Bei Patienten mit reduzierter haematologischer Reserve (siehe Abschnitt 4.8c) sollte Imiquimod mit Vorsicht angewendet werden.

Für AK klinisch atypische oder malignitätsverdächtige Läsionen sollten einer Biopsie unterzogen werden, um die geeignete Behandlung zu bestimmen.

Imiquimod wurde nicht für die Behandlung aktinischer Keratosen auf Augenlidern, im Inneren der Nase oder der Ohren oder auf dem Lippenbereich innerhalb des Lippenrots untersucht.

Es liegen nur sehr begrenzte Daten über die Anwendung von Imiquimod für die Behandlung aktinischer Keratosen an anatomischen Stellen außerhalb des Gesichts und der Kopfhaut vor. Die verfügbaren Daten über die aktinische Keratose auf den Unterarmen und Händen unterstützen die Wirksamkeit bei diesem Anwendungszweck nicht, daher wird eine derartige Anwendung nicht empfohlen.

Imiquimod wird für die Behandlung von AK-Läsionen mit starker Hyperkeratose oder Hypertrophie, wie bei Hauthörnern nicht empfohlen.

Während der Therapie und bis zum Abheilen kann die betroffene Haut deutlich anders aussehen als die normale Haut. Lokale Hautreaktionen treten häufig auf, aber diese Reaktionen nehmen normalerweise im Laufe der Therapie an Intensität ab oder gehen nach dem Absetzen der Therapie mit Imiquimod-Creme zurück. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der vollständigen Heilungsrate und der Intensität der lokalen Hautreaktionen (z.B. Erythem). Diese lokalen Hautreaktionen können mit der Stimulation der lokalen Immunantwort zusammenhängen. Wenn die lokalen Hautreaktionen dem Patienten großes Unbehagen verursachen oder sehr stark sind, kann die Behandlung für einige Tage ausgesetzt werden. Wenn die Hautreaktionen zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit Imiquimod-Creme wieder aufgenommen werden.

Keiner der Behandlungszeiträume sollte aufgrund von ausgelassenen Dosen oder Behandlungspausen über 4 Wochen hinaus ausgedehnt werden.

Das klinische Ergebnis der Therapie kann nach der Regeneration der behandelten Haut ca. 4-8 Wochen nach Ende der Behandlung beurteilt werden.

Über die Verwendung von Imiquimod-Creme bei immunsupprimierten Patienten liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

Informationen zur erneuten Behandlung von Aktinischen Keratose Läsionen, die nach einem oder zwei Behandlungszeiträumen abgeheilt waren später aber wieder auftreten, werden in den Abschnitten 4.2 und 5.1 gegeben.

Aus den Daten einer offenen klinischen Studie geht hervor, dass Patienten mit mehr als 8 AK- Läsionen eine geringere vollständige Heilungsrate aufwiesen als Patienten mit weniger als 8 Läsionen.

Die behandelte Hautoberfläche sollte vor Sonnenstrahlen geschützt werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt, auch keine Studien zu Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva. Aufgrund der minimalen perkutanen Resorption von Imiquimod-Creme sind Wechselwirkungen mit systemisch applizierten Wirkstoffen nur in geringem Maße zu erwarten.

Aufgrund der immunstimulierenden Eigenschaften sollte Imiquimod-Creme mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

**AKSUNIM® 50 mg/g Creme**



**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Für Imiquimod liegen keine klinischen Daten über die Anwendung bei Schwangeren vor. Aus Tierstudien gehen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung hervor (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Obwohl weder nach einmaliger noch nach mehrmaliger topischer Anwendung quantifizierbare Serumspiegel (> 5 ng/ml) erreicht wurden, kann keine Empfehlung zur Anwendung während der Stillzeit gegeben werden.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Imiquimod hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

a) Allgemeine Beschreibung:

In den Studien mit dreimal wöchentlicher Anwendung mit bis zu 2 Behandlungszeiträumen von jeweils 4 Wochen berichteten 56 % der Imiquimod-Patienten von mindestens einer Nebenwirkung. Die häufigste, als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Applikation der Imiquimod-Creme im Zusammenhang stehende Nebenwirkung waren in diesen Studien eine Reaktion am Applikationsort (22 % der mit Imiquimod behandelten Patienten). Auch einige systemische Nebenwirkungen einschließlich Myalgien (2 %) wurden von den mit Imiquimod behandelten Patienten berichtet.

Die Nebenwirkungen, die von 252 in placebokontrollierten klinischen Studien der Phase-III mit Imiquimod-Creme behandelten Patienten mit aktinischer Keratose angegeben wurden, werden nachstehend aufgelistet. Bei diesen Nebenwirkungen besteht zumindest möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang mit Imiquimod.

b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die Häufigkeiten werden definiert als

Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10) und Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100). Geringere Häufigkeiten in klinischen Studien werden hier nicht wiedergegeben.

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Infektion	Gelegentlich
Pusteln	Gelegentlich
Rhinitis	Gelegentlich
Grippe	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Lymphadenopathie	Gelegentlich
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Anorexie	Häufig
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Depression	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Kopfschmerzen	Häufig
<b>Augenerkrankungen</b>	
Bindehautreizungen	Gelegentlich
Ödem am Augenlid	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	
Verstopfte Nase	Gelegentlich
Pharyngolaryngealschmerzen	Gelegentlich

**AKSUNIM® 50 mg/g Creme**



<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Brechreiz	Häufig
Diarrhö	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Aktinische Keratose	Gelegentlich
Erythem	Gelegentlich
Gesichtsödem	Gelegentlich
Hautulkus	Gelegentlich
<b>Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Muskelschmerzen	Häufig
Arthralgie	Häufig
Gliederschmerzen	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Pruritus am Applikationsort	Sehr häufig
Schmerzen am Applikationsort	Häufig
Brennen am Applikationsort	Häufig
Reizung am Applikationsort	Häufig
Erythem am Applikationsort	Häufig
Reaktion am Applikationsort	Häufig
Bluten am Applikationsort	Gelegentlich
Papeln am Applikationsort	Gelegentlich
Parästhesie am Applikationsort	Gelegentlich
Müdigkeit	Häufig
Pyrexie	Gelegentlich
Asthenie	Gelegentlich
Rigor	Gelegentlich
Dermatitis am Applikationsort	Gelegentlich
Exsudat am Applikationsort	Gelegentlich
Hyperästhesie am Applikationsort	Gelegentlich
Ödem am Applikationsort	Gelegentlich
Schorfbildung am Applikationsort	Gelegentlich
Narbe am Applikationsort	Gelegentlich
Schwellung am Applikationsort	Gelegentlich
Ulkus am Applikationsort	Gelegentlich
Bläschen am Applikationsort	Gelegentlich
Wärme am Applikationsort	Gelegentlich
Unbehagen	Gelegentlich
Entzündung	Gelegentlich

c) Häufig auftretende Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Imiquimod-Creme (3 x wöchentlich, 4 bzw. 8 Wochen) waren die am häufigsten auftretenden lokalen Nebenwirkungen Juckreiz am Applikationsort (14 %) und Brennen am Applikationsort (5 %). Schwere Erytheme (24 %) sowie schwere Schorfbildung und Verkrustung (20 %) waren sehr häufig. Lokale Hautreaktionen wie Erytheme sind wahrscheinlich ein Ausdruck der pharmakologischen Wirkung von Imiquimod-Creme. Siehe unter 4.2 und 4.4 Informationen über Behandlungspausen.

Während der Behandlung mit Imiquimod wurden Infektionen der Haut beobachtet. Zwar traten keine schweren Folgeerscheinungen auf, doch sollte immer die Möglichkeit einer Infektion verletzter Haut in Betracht gezogen werden.

Es gingen Berichte über lokale Hypopigmentierung und Hyperpigmentierung nach Anwendung der Imiquimod-Creme ein. Aus Folgeinformationen geht hervor, dass diese Veränderungen der Hautfarbe bei manchen Patienten bleibend sein können.

### AKSUNIM® 50 mg/g Creme



Bei klinischen Studien zur Untersuchung der Anwendung von Imiquimod für die Behandlung der aktinischen Keratose wurde Alopezie mit einer Häufigkeit von 0,4 % (5/1214) an der Behandlungsstelle oder im umgebenden Bereich festgestellt.

In klinischen Studien wurden erniedrigte Werte bei Hämoglobin, weißen Blutkörperchen, absoluten Neutrophilen und Thrombozyten beobachtet. Diese verringerten Werte werden bei Patienten mit ansonsten normalen Blutwerten nicht als klinisch signifikant betrachtet. Patienten mit verringerten Blutwerten wurden in den klinischen Studien nicht untersucht. Von erniedrigten Blutwerten, die ein klinisches Eingreifen erforderten, wurde im Rahmen von Einzelfallmeldungen berichtet. Es gab Einzelfallmeldungen von erhöhten Leberenzymwerten.

Es gab vereinzelte Berichte über eine Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen.

In klinischen Studien wurde vereinzelt über dermatologische Wirkungen des Arzneimittels außerhalb vom Behandlungsbereich berichtet - einschließlich multiformes Erythem. Die Berichte über schwerwiegende Hautreaktionen aus der Zeit seit Markteinführung betreffen multiformes Erythem, Stevens-Johnson-Syndrom und kutanen Lupus erythematosus.

#### d) Kinder und Jugendliche

Imiquimod wurde in kontrollierten klinischen Studien an Kindern untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Es gab keine Hinweise auf systemische Reaktionen. Reaktionen am Applikationsort traten unter Imiquimod-Creme häufiger auf als unter Placebo-Creme; Häufigkeit und Ausmaß dieser Reaktionen unterschieden sich jedoch nicht von den bei Erwachsenen in den zugelassenen Indikationen beobachteten Reaktionen. Es gab keine Anhaltspunkte dafür, dass Imiquimod schwere Nebenwirkungen bei Kindern hervorruft.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Bei topischer Applikation ist eine systemische Überdosierung von Imiquimod-Creme aufgrund der minimalen percutanen Resorption unwahrscheinlich. In Studien an Kaninchen lag die letale dermale Dosis bei über 5 g/kg KG. Eine kontinuierliche dermale Überdosierung mit Imiquimod-Creme könnte zu schweren lokalen Hautreaktionen führen.

Die versehentliche einmalige orale Aufnahme von 200 mg Imiquimod, was dem Inhalt von ungefähr 16 Beuteln entspricht, könnte zu Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Myalgien und Fieber führen. Die klinisch schwerwiegendste Nebenwirkung, die nach mehreren oralen Dosen von  $\geq 200$  mg auftrat, bestand in Hypotonie, die sich nach oraler oder intravenöser Flüssigkeitsgabe normalisierte.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chemotherapeutika zur topischen Anwendung; Antivirale Mittel  
ATC-Code: D06BB10

Imiquimod moduliert die Immunantwort. Rezeptorbindungsstudien lassen auf die Existenz eines Membranrezeptors für Imiquimod auf den reagierenden Immunzellen schließen. Imiquimod besitzt keine direkte antivirale Aktivität. Im Tiermodell erweist sich Imiquimod als effektiv gegen Virusinfektionen und entfaltet seine Antitumor-Eigenschaften vor allem durch die Induktion von Interferon-alpha und anderen Zytokinen.

**AKSUNIM® 50 mg/g Creme**



In einer pharmakokinetischen Untersuchung wurden nach der topischen Anwendung von Imiquimod zunehmende systemische Konzentrationen des Alphainterferons und anderer Zytokine nachgewiesen.

Aktinische Keratose (verfügbare Daten für AKSUNIM® 50 mg/g Creme)

*Klinische Wirksamkeit*

Zur Bewertung der therapeutischen Äquivalenz von AKSUNIM® 50 mg/g Creme im Vergleich zum Referenzprodukt Imiquimod 5 % Creme wurde eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie im Parallel-Design bei Patienten mit aktinischer Keratose durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert und für 8 Wochen behandelt (2 4-Wochen-Behandlungszeiträume).

Die Bewertungen der Wirksamkeit basierten auf dem Zählen von Läsionen, welches vom Investigator bei jedem klinischen Besuch durchgeführt wurde. Das primäre Interesse der statistischen Analyse war der Anteil von Patienten, die als „vollständig geheilt“ (100 % Heilung von allen AK-Läsionen innerhalb des Behandlungszeitraumes) betrachtet wurden.

Für die Bewertung der therapeutischen Äquivalenz des primären Endpunkts in den Per-Protocol (PP) und modifizierten Intention-to-Treat (mITT) Populationen wurden die folgenden Ergebnisse beobachtet: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen dem Anteil der Patienten, die in den Test- und den Referenzproduktgruppen als „vollständig geheilt“ betrachtet wurden, lag für beide Populationen innerhalb des Äquivalenzintervalls von -20 % bis + 20 %. Für die Überlegenheitsanalysen des primären Endpunkts wurden die folgenden Ergebnisse beobachtet: Der Anteil der Patienten, die in den Test- und Referenzgruppen als „vollständig geheilt“ betrachtet wurden, war signifikant höher ( $p < 0,05$ ) als der Anteil der Patienten in der Placebo-Gruppe, die als „vollständig geheilt“ betrachtet wurden.

Äquivalenz: Per Protocol Population					
			Unterschied zwischen den Behandlungen		
Behandlungsgruppe	N	Anteil der Patienten mit teilweiser Clearance der AK (%)	Unterschied	95 % KI Evaluation	
Test	187	60,43 %	-1,11 %	-11,61; 9,39	
Referenz	182	61,53 %			
Äquivalenz: modifizierte Intention-to-treat Population					
			Unterschied zwischen den Behandlungen		
Behandlungsgruppe	N	Anteil der Patienten mit teilweiser Clearance der AK (%)	Unterschied	95 % KI Evaluation	
Test	235	54,47 %	-3,29 %	-12,72; 6,13	
Referenz	232	57,76 %			
Überlegenheit: modifizierte Intention-to-treat Population					
			Unterschied zwischen den Behandlungen		
Behandlungsgruppe	N	Anteil der Patienten mit teilweiser Clearance der AK (%)	Unterschied	95 % KI Evaluation	P-Wert
Placebo	79	39,24 %	-	-	-
Test	235	54,47 %	15,23 %	1,87; 28,58	0,0270
Referenz	232	57,76 %	18,52 %	5,17; 31,87	0,0066

95 % KI basiert auf SE<sub>diff</sub>, mit Nutzung individueller (non-pooled) response; der P-Wert basiert auf SE<sub>diff</sub> mit Nutzung von pooled response

Daher wurden sowohl Äquivalenz als auch die Überlegenheit für den primären Endpunkt gezeigt.

Aktinische Keratose (verfügbare Daten für das Referenz-Arzneimittel, Imiquimod 5 % Creme)

*Klinische Wirksamkeit*

Die Wirksamkeit von Imiquimod bei dreimal wöchentlicher Anwendung in einem oder zwei Behandlungszeiträumen von 4 Wochen, unterbrochen durch einen vierwöchigen, behandlungsfreien Zeitraum, wurde in zwei doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Patienten hatten klinisch typische, sichtbare, diskrete, nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe AK- Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden 25 cm<sup>2</sup> großen Behandlungsareals auf der unbehaarten Kopfhaut oder im Gesicht. Vier bis acht AK-Läsionen wurden behandelt. Die Rate vollständiger Abheilung (Imiquimod minus Placebo) für beide Studien zusammen betrug 46,1 % (KI 39,0 %, 53,1 %).

### AKSUNIM® 50 mg/g Creme



Die Einjahresdaten aus zwei kombinierten Beobachtungsstudien zeigen für Patienten mit klinischer Abheilung nach einem oder zwei Behandlungszeiträumen eine Rezidivrate von 27 % (35/128 Patienten). Die Rezidivrate bezogen auf die Einzelläsionen betrug 5,6 % (41/737). Die entsprechenden Rezidivraten nach Placebobehandlung lagen bei 47 % (8/17 Patienten) und 7,5 % (6/80 Läsionen).

Zwei offene, randomisierte, kontrollierte klinische Studien verglichen die Langzeitwirkungen von Imiquimod mit denen von topischem Diclofenac bei Patienten mit Aktinischer Keratose in Bezug auf das Risiko der Progression zu *in-situ* oder invasivem Plattenepithelkarzinom (Spinozelluläres Karzinom, SCC). Die Behandlungen erfolgten wie offiziell empfohlen. Wenn im Behandlungsbereich keine vollständige Abheilung aller Läsionen festgestellt wurde, konnten weitere Behandlungszyklen begonnen werden. Alle Patienten wurden bis zum Abbruch oder bis zu 3 Jahre nach der Randomisierung nachverfolgt. Die folgenden Ergebnisse stammen aus einer Meta-Analyse der beiden Studien.

Insgesamt wurden 482 Patienten eingeschlossen, 481 Patienten erhielten Studienbehandlung, von diesen wurden 243 Patienten mit Imiquimod und 238 mit topischem Diclofenac behandelt. Das behandelte AK-Feld lag auf der kahl werdenden Kopfhaut oder im Gesicht, hatte in beiden Gruppen eine zusammenhängende Fläche von rund 40 cm<sup>2</sup> und zeigte zu Behandlungsbeginn im Median sieben klinisch typische AK Läsionen. Klinische Erfahrungen liegen vor von 90 Patienten die drei oder mehr Imiquimod-Behandlungszeiträume von zweimal 4 Wochen erhielten und von 80 Patienten die 5 oder mehr einmalige 4-wöchige Imiquimod-Behandlungen im Rahmen der 3-jährigen Studiendauer erhielten.

Beim primären Endpunkt, der histologischen Progression, zeigten insgesamt 13 von 242 Patienten (5,4 %) der Imiquimod-Gruppe und 26 von 237 Patienten (11,0 %) der Diclofenac-Gruppe innerhalb von 3 Jahren eine histologische Progression zu *in situ* oder invasivem SCC, eine Differenz von -5,6% (95 % KI: -10,7 % bis -0,7 %). Dabei zeigten 4 von 242 Patienten (1,7 %) der Imiquimod-Gruppe und 7 von 237 Patienten (3,0 %) der Diclofenac-Gruppe innerhalb der 3-jährigen Studiendauer eine histologische Progression zu invasivem SCC.

Insgesamt 126 von 242 mit Imiquimod behandelten Patienten (52,1 %) und 84 von 237 mit topischem Diclofenac behandelten Patienten (35,4 %) zeigten eine vollständige klinische Abheilung im behandelten AK-Feld zur Woche 20 (d.h. rund 8 Wochen nach Ende des ersten Behandlungszeitraumes); die Differenz betrug 16,6 % (95 % KI: 7,7 % zu 25,1 %). Bei Patienten mit vollständiger klinischer Abheilung im behandelten AK-Feld wurde das Wiederauftreten von Läsionen untersucht. In diesen Studien wurde ein Patient als rückfällig gezählt, wenn wenigstens eine AK Läsion im zuvor komplett abgeheilten Feld beobachtet wurde, wobei es keine Rolle spielte, ob es sich um das Wiederauftreten einer alten Läsion oder um eine neue Läsion handelte. Das Risiko für ein Wiederauftreten von Läsionen im Behandlungsfeld (wie zuvor definiert) bis zum Monat 12 betrug für die Imiquimod-Behandlung 39,7 % (50 von 126 Patienten), verglichen mit 50,0 % (42 von 84 Patienten) für die topische Diclofenac-Behandlung, eine Differenz von -10,3 % (95 % KI: -23,6 % bis 3,3 %). Bis zum Monat 36 betrug das entsprechende Risiko 66,7 % (84 von 126 Patienten) für die Imiquimod-Behandlung gegenüber 73,8 % (62 von 84 Patienten) für die topische Diclofenac-Behandlung, eine Differenz von -7,1 % (95 % KI: -19,0 % bis 5,7 %).

Ein Patient mit wiederauftretenden Läsionen (wie oben definiert) im zuvor vollständig abgeheilten Behandlungsfeld hatte eine 80 %ige Chance auf erneute vollständige Abheilung nach weiteren Imiquimod-Behandlungszeiträumen verglichen mit einer 50 %igen Chance nach weiteren Diclofenac Behandlungen.

#### Kinder und Jugendliche

Die zugelassene Indikation, Aktinische Keratose, tritt bei pädiatrischen Patienten in der Regel nicht auf und wurde daher nicht untersucht.

Imiquimod-Creme wurde in vier randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien an Kindern im Alter von 2 bis 15 Jahren mit Molluscum Contagiosum (Imiquimod n= 576, Placebo n = 313) untersucht. Die Wirksamkeit von Imiquimod konnte in diesen Studien bei den dort untersuchten Dosierungen nicht gezeigt werden (3x/Woche für einen Zeitraum von ≤ 16 Wochen bzw. 7x/Woche für einen Zeitraum von ≤ 8 Wochen).

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels AKSUNIM® 50 mg/g Creme für die Indikationen äußerliche Feigwarzen im Genital- oder Perianalbereich und superfizielles Basalzellkarzinom, die für das Referenzprodukt Imiquimod 5 % Creme genehmigt wurden, ist aufgrund fehlender Daten unbekannt.



### AKSUNIM® 50 mg/g Creme



#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Weniger als 0,9 % einer topisch applizierten Einzeldosis von radioaktiv markiertem Imiquimod wurde über die Haut von Probanden resorbiert. Die geringe Wirkstoffmenge, die in den systemischen Kreislauf gelangte, wurde rasch wieder über Urin und Fäzes in einem durchschnittlichen Verhältnis von 3:1 ausgeschieden. Im Serum waren nach topisch applizierten Einzel- oder Mehrfachdosen keine quantifizierbaren Konzentrationen (> 5 ng/ml) des Wirkstoffs nachweisbar.

Die systemische Exposition (perkutane Penetration) wurde anhand der Wiederfindung von Kohlenstoff-14 aus [<sup>14</sup>C]-Imiquimod im Urin und in den Fäzes berechnet.

Eine minimale systemische Resorption von Imiquimod 12,5 mg/250 mg Creme durch die Haut von 58 Patienten mit aktinischer Keratose wurde bei der dreimal wöchentlichen Anwendung während 16 Wochen beobachtet. Der Grad der perkutanen Resorption variierte nicht signifikant zwischen den ersten und den letzten Dosen in dieser Studie. Die höchsten Arzneimittelkonzentrationen im Serum am Ende der Woche 16 wurden zwischen 9 und 12 Stunden beobachtet und betragen 0,1, 0,2 und 1,6 ng/ml bei der Anwendung im Gesicht (12,5 mg, 1 Einmalbeutel), auf der Kopfhaut (25 mg, 2 Beutel) und auf den Händen/Armen (75 mg, 6 Beutel). In den Gruppen in denen Läsionen an der Kopfhaut- oder an den Händen bzw. Armen behandelt wurden, wurden die Behandlungsflächen nicht bestimmt. Eine Dosisproportionalität wurde nicht beobachtet. Die berechnete offensichtliche Halbwertszeit lag etwa 10-mal höher als die 2-stündige Halbwertszeit nach der subkutanen Anwendung in einer früheren Studie; das weist auf eine verlängerte Retention des Arzneimittels in der Haut hin. Die Wiederfindungsrate im Harn betrug in der Woche 16 bei diesen Patienten weniger als 0,6 % der angewandten Dosis.

#### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Imiquimod nach einmaliger und mehrfacher topischer Applikation wurde bei pädiatrischen Patienten mit Molluscum Contagiosum (MC) untersucht. Die Daten zur systemischen Exposition zeigten, dass die Resorption von Imiquimod nach topischer Applikation auf MC-erkrankter Haut von Patienten im Alter von 6-12 Jahren niedrig war und vergleichbar war mit der bei gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit aktinischer Keratose. Die Resorption bei jüngeren Patienten im Alter von 2-5 Jahren war höher als bei Erwachsenen, bezogen auf C<sub>max</sub>.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Mutagenität und Teratogenität ließen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer viermonatigen Studie zur dermalen Toxizität bei der Ratte führten Dosen von 0,5 und 2,5 mg/kg KG zu signifikant herabgesetztem Körpergewicht und erhöhtem Milz-Gewicht; eine ebenfalls vier Monate lang durchgeführte Studie zur dermalen Applikation ergab bei der Maus keine ähnlichen Effekte. Lokale Hautreizungen wurden vor allem bei den höheren Dosen bei beiden Spezies beobachtet.

Eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei Mäusen bei dermalen Verabreichung an drei Tagen pro Woche induzierte keine Tumore an der Anwendungsstelle. Allerdings war die Inzidenz hepatozellulärer Tumore bei den behandelten Tieren größer als bei den Vergleichstieren. Der entsprechende Mechanismus ist nicht bekannt, aber da Imiquimod nur eine geringe systemische Absorption aus der menschlichen Haut besitzt und nicht mutagen ist, ist ein Risiko für den Menschen aufgrund der systemischen Exposition als sehr gering anzusehen. Darüber hinaus wurden in einer 2jährigen oralen Karzinogenitätsstudie bei Ratten keinerlei Tumore beobachtet.

Imiquimod-Creme wurde in einem Fotokarzinogenitäts-Bioassay bei Albino-Nacktmäusen getestet, die einer simulierten ultravioletten Sonnenstrahlung (UVR) ausgesetzt wurden. Die Tiere wurden dreimal pro Woche mit Imiquimod-Creme behandelt und 40 Wochen lang 5 Tage pro Woche bestrahlt. Die Mäuse wurden weitere 12 Wochen bis zu einer Gesamtdauer von 52 Wochen weiterbeobachtet. Die Tumore traten in der Gruppe von Mäusen, die mit der wirkstofffreien Creme behandelt wurde, früher und in größerer Zahl auf als in der Kontrollgruppe mit geringer UVR. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt. Die topische Applikation von Imiquimod-Creme führte bei keiner der Dosen zu einer stärkeren Tumorentwicklung im Vergleich zur Placebo-Creme-Gruppe.

**AKSUNIM® 50 mg/g Creme**



**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Isostearinsäure  
Benzylalkohol  
Cetylalkohol (Ph.Eur.)  
Stearylalkohol (Ph.Eur.)  
Weißes Vaseline  
Polysorbat 60 [pflanzlich]  
Sorbitanstearat  
Glycerol  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)(E218)  
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur) (E216)  
Xanthangummi  
Gereinigtes Wasser

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.  
Einmal geöffnete Beutel dürfen nicht wieder verwendet werden.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Schachteln mit 12 oder 24 Beuteln zur Einmal-Anwendung aus Aluminiumfolie mit 250 mg Creme.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Basics GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Tel.: +49 214-403-99-0  
Fax: +49 214-403-99-199  
E-Mail: info@basics.de  
Internet: www.sunpharma.com/germany

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

99569.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

27.09.2018

**AKSUNIM® 50 mg/g Creme**



---

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

V01-00