

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALDARA® % 5 Krem

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 100 mg krem 5 mg imikimod içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Metil hidroksibenzoat (E218) ..... 0.2 mg

Propil hidroksibenzoat (E216) ..... 0.02 mg

Setil alkol..... 2.20 mg

Stearil alkol..... 3.10 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz - hafif sarı krem.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar:

ALDARA Krem aşağıdaki durumların topikal tedavisinde endikedir:

- Erişkinlerde dış genital ve perianal siğiller (kondiloma akuminata)
- Erişkinlerde küçük yüzeysel bazal hücreli karsinomlar (BHK)
- Lezyonların büyüklüğü veya sayısı kriyoterapi etkinliğini ve/veya kabul edilebilirliğini sınırladığı durumlarda ve diğer topikal tedavi seçeneklerinin kontrendike ya da daha az uygun olduğu immun sistemi sağlam erişkin hastalarda, yüz veya saçlı derideki klinik açıdan tipik, nonhiperkeratotik, nonhipertrofik aktinik keratozlar (AK).

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli:

### Uygulama sıklığı ve süresi:

**ALDARA Krem'in uygulama sıklığı ve süresi her bir endikasyonu için farklıdır.**

#### Erişkinlerde aktinik keratoz:

Tedavi bir doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir. ALDARA Krem, 4 hafta süre ile, haftada 3 kez (örneğin: Pazartesi, Çarşamba ve Cuma) normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalı ve yaklaşık 8 saat deride kalmalıdır. Tedavi edilecek alanı kaplayacak kadar yeterli miktarda krem uygulanmalıdır. 4-Haftalık tedavisiz dönemden sonra, aktinik keratoz temizlenmesi değerlendirilmelidir. Herhangi bir lezyon devam ediyorsa bir diğer 4 haftalık tedavi tekrarı yapılmalıdır. En fazla önerilen tedavi süresi 8 haftadır.

Yoğun lokal inflamatuvar reaksiyon oluşursa (bkz. bölüm 4.4) veya tedavi yerinde enfeksiyon gözlenirse dozlamaya ara verme düşünülmelidir. Enfeksiyon durumunda uygun diğer tedbirler alınmalıdır. Doz atlanması ve dinlenim dönemi de dahil olmak üzere, her bir tedavi periyodu 4 haftayı aşmamalıdır.

Tedavi edilen lezyon(lar), ikinci bir tedavi periyodundan 4-8 hafta sonraki hasta takibi muayenesinde tam olmayan bir yanıt gösteriyorsa, farklı bir terapi kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4)

#### Erişkinlerde yüzeysel bazal hücreli karsinom:

ALDARA krem 6 hafta süre ile haftada 5 kez (örneğin: Pazartesi'den Cuma'ya) normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalı ve yaklaşık olarak 8 saat deride kalmalıdır.

#### Erişkinlerde dış genital siğiller:

ALDARA krem haftada 3 kez (örneğin: Pazartesi, Çarşamba ve Cuma; ya da Salı, Perşembe ve Cumartesi) normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalı ve 6 ila 10 saat deride kalmalıdır. ALDARA krem tedavisi, görünürdeki genital ve/veya perianal siğiller temizleninceye kadar ya da her bir siğil episodunda en fazla 16 hafta sürdürülmelidir.

#### Tüm endikasyonlar için uygulama bilgisi:

Eğer bir doz atlanırsa, hasta hatırlar hatırlamaz krem uygulanmalıdır ve daha sonra düzenli tedavi şemasına devam etmelidir. Ancak, krem günde bir kezden fazla uygulanmamalıdır.

### Uygulama şekli

#### Aktinik keratoz:

Krem sürülmeden önce, tedavi bölgesi sabun ve su ile yıkanmalı ve tamamen kuruyana kadar beklenmelidir. Tedavi edilecek alanı kaplayacak kadar yeterli miktarda krem uygulanmalıdır. Krem tedavi bölgesine görünmez olana kadar iyice yedirilerek sürülmelidir. ALDARA krem normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalıdır ve yaklaşık 8 saat süreyle deride kalmalıdır. Bu dönem esnasında duş almak veya banyo yapmaktan kaçınılmalıdır. Bu süre sonunda imikimod krem, su ve sabunla yıkanarak mutlaka uzaklaştırılmalıdır.

Saşeler bir kez açılıp kullanıldıktan sonra tekrar kullanılmamalıdır. Kremin sürülmesi öncesi ve sonrasında eller dikkatle yıkanmalıdır.

#### Yüzeyel bazal hücreli karsinom:

Krem sürülmeden önce, tedavi bölgesi sabun ve su ile yıkanmalı ve tamamen kuruyana kadar beklenmelidir. Tümörü çevreleyen 1 cm'lik deri de dahil olmak üzere yeterli miktarda krem tedavi edilecek alana uygulanmalıdır. Krem tedavi bölgesine görünmez olana kadar sürülmelidir. ALDARA krem normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalıdır ve yaklaşık 8 saat süreyle deride kalmalıdır. Bu dönem esnasında duş almak veya banyo yapmaktan kaçınılmalıdır. Bu süre sonunda imikimod krem, su ve sabunla yıkanarak mutlaka uzaklaştırılmalıdır. Saşeler bir kez açılıp kullanıktan sonra tekrar kullanılmamalıdır. Kremin sürülmesi öncesi ve sonrasında eller dikkatle yıkanmalıdır.

ALDARA krem tedavisine tedavi edilen tümör yanıtı, tedavi bitiminden 12 hafta sonra değerlendirilmelidir. Tedavi edilen tümörlerde tam olmayan bir yanıt söz konusu ise farklı bir tedavi kullanılmalıdır (bkz.bölüm 4.4).

ALDARA krem hastayı aşırı rahatsız edecek lokal deri reaksiyonuna neden olursa veya tedavi bölgesinde enfeksiyon gözlenirse birkaç günlük bir dinlenme süresi verilebilir ve tedaviye ara verilebilir. Enfeksiyon durumunda uygun tedbirler alınmalıdır.

#### Dış genital siğiller:

ALDARA krem ince bir tabaka şeklinde uygulanmalı ve krem uygulama yerinden kayboluncaya kadar temiz siğil üzerinde iyice yedirilerek sürülmelidir. Sadece etkilenen alanlara uygulanmalıdır ve herhangi bir iç yüzeye temasından kaçınılmalıdır. ALDARA krem normal uyuma saatlerinden önce uygulanmalıdır. 6 ila 10 saatlik tedavi periyodu sırasında duş almak veya banyo yapmaktan kaçınılmalıdır. Bu süre sonunda krem, su ve sabunla yıkanarak uzaklaştırılmalıdır. Aşırı miktarda krem uygulaması veya cildin daha uzun süre kremle teması, ciddi uygulama yeri reaksiyonuyla sonuçlanabilir (bakınız bölümler 4.4, 4.8 ve 4.9). Tek bir saşe kullanımı, 20 cm<sup>2</sup>'lik bir alan için yeterlidir. Saşeler bir kez açılıp kullanıktan sonra tekrar kullanılmamalıdır. Kremin sürülmesi öncesi ve sonrasında eller dikkatle yıkanmalıdır.

Sünnet derisi altındaki siğillerin tedavi edildiği sünnet olmamış erkeklerde sünnet derisi geri çekilmeli ve bölge her gün yıkanmalıdır (bkz.bölüm 4.4).

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

ALDARA kremin perkutanöz emilimi sınırlı olduğundan ve hem idrarla hem de feçesle atıldığı için (bkz.bölüm 5.2) bu grup hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

##### Pediyatrik hastalar:

12 yaş ve altında çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Onaylı endikasyonlarda çocuklar ve adölesanlarda imikimod kullanımına ait mevcut veri bulunmamaktadır.

ALDARA, molluskum kontagiosumu olan çocuklarda, bu endikasyonda etkili olmadığı için kullanılmamalıdır (bkz.bölüm 5.1)

#### Geriyatrik popülasyon:

Aktinik keratoz tedavisinde, yaşlı hastalarla genç hastalar arasında güvenilirlik ya da etkinlik açısından bir fark gözlenmemiştir. Bazı yaşlı hastalarda daha fazla gözlenen duyarlılık dışında, klinik deneyimlerde yaşlı ve genç hastalar arasında yanıt açısından bir fark bulunamamıştır. İmikimod kremin 65 yaş üstündeki dış anogenital siğilleri bulunan hastalardaki güvenilirliğiyle ilgili veriler sınırlıdır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar:**

ALDARA Krem, imikimod ya da krem bileşiminde bulunan diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. İçindeki maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite reaksiyonu görüldüğünde tedavi kesilmelidir.

#### **4.4. Özel uyarılar ve özel kullanım önlemleri:**

##### **Genel uyarı ve önlemler:**

ALDARA Krem, sadece deri kullanımı içindir. Burun deliği, dudak ve göze temastan kaçınılması gereklidir.

İmikimod derideki inflamatuvar durumları alevlendirme potansiyeline sahiptir.

ALDARA krem, otoimmün hastalık durumları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5). Otoimmün hastalık durumlarında olası kötüleşme riski olan hastalarda imikimod tedavisinin yararı gözden geçirilmelidir.

ALDARA krem, organ transplantasyonu geçiren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5). Organ reddi veya “graft-versus-host” hastalığı olasılığı ile ilişkili riskleri olan hastalarda imikimod tedavisinin yararı gözden geçirilmelidir.

ALDARA krem tedavisi, daha önceden herhangi bir ilaç veya cerrahi tedavi görmüş deride, deri iyileşinceye kadar önerilmemektedir. Hasarlı deriye uygulanması, advers etkilerde daha fazla risk artışına yol açabilecek sistemik emilim artışıyla sonuçlanabilir. (bkz. bölüm 4.8 ve 4.9).

ALDARA krem tedavisi ile oklusif etki yapacak şekilde bandajlama veya bölgenin kapatılması önerilmemektedir.

Metilhidroksibenzoat (E218), propilhidroksibenzoat (E216), setil alkol ve stearil alkol yardımcı maddeleri, alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Nadiren, sadece birkaç ALDARA krem uygulamasından sonra ciltte sulanma ve erozyon gibi yoğun lokal inflamatuvar reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Lokal inflamatuvar reaksiyonlar, hastalık hali, ateş, bulantı, kas ağrısı ve titreme gibi nezle-benzeri sistemik belirti ve bulgularla birlikte de olabilir. Dozlamaya ara verilmesi düşünülmelidir.

ALDARA, hematolojik rezervleri azalmış hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.8d).

### Aktinik keratoz:

AK için klinik olarak atipik olan veya malinite şüphesi olan lezyonlara uygun tedavinin belirlenmesi için biyopsi yapılmalıdır.

ALDARA, gözkapakları üzerindeki, burun veya kulak delikleri içerisindeki ya da dudakların kenarı alandaki aktinik keratoz tedavisinde değerlendirilmemiştir.

Yüz veya saçlı deriden başka anatomik lokalizasyonlardaki aktinik keratoz tedavisinde imikimod kullanımına ait çok az veri bulunmaktadır. Kollardaki ve ellerdeki aktinik keratoz üzerine mevcut veriler, bu endikasyondaki etkililiğini desteklememektedir ve dolayısıyla kullanımı önerilmemektedir.

ALDARA belirgin hiperkeratoz veya kutanöz boynuzsu çıkıntılarda görülen gibi hipertrofi AK lezyonlarının tedavisinde önerilmemektedir.

Tedavi sırasında ve iyileşinceye kadar, etkilenen deri bölgesi genelde normal deriden belirgin şekilde farklı görünecektir. Lokal deri reaksiyonları yaygındır, ancak bu reaksiyonların şiddeti genelde tedavi sırasında azalır veya imikimod krem tedavisinin kesilmesinden sonra kaybolur. Tam temizlenme ile lokal deri reaksiyonlarının (eritem gibi) şiddeti arasında bir ilişki vardır. Bu tür deri reaksiyonları lokal immün yanıtın uyarılmasıyla ilintili olabilir. Gerektiğinde hastanın rahatsızlığı veya lokal deri reaksiyonunun ciddiyeti nedeniyle birkaç günlük bir dinlenme dönemi uygulanabilir. ALDARA krem tedavisi, deri reaksiyonu hafiflediğinde yeniden başlatılabilir.

Doz atlanması ve dinlenme dönemi de dahil olmak üzere, her bir tedavi periyodu 4 haftayı aşmamalıdır.

Tedavinin klinik sonucu, tedavi edilen derinin yenilenmesinden sonra, yaklaşık olarak tedavi sonlandırılmasından 4-8 hafta sonra saptanmalıdır.

İmmün sistemi zayıflamış hastalarda imikimod krem kullanımına ait klinik deneyim bulunmamaktadır.

Bir veya iki kür tedaviden sonra temizlenmiş ve bunu takiben yeniden ortaya çıkan aktinik keratozun tekrar tedavisine ait veri bulunmamaktadır, bu nedenle böyle bir durumda önerilmemektedir.

Açık tasarımlı bir klinik çalışmaya ait veriler, 8 AK lezyonundan fazla lezyonu olan kişilerin, 8'den daha az lezyonu olan hastalara kıyasla azalmış bir tam temizlenme oranı gösterdiğini ileri sürmektedir.

Tedavi edilen deri yüzeyi alanı, güneş ışınına maruz kalmaktan korunmalıdır.

### Yüzeyel bazal hücreli karsinom.

İmikimod, göz kapakları, burun, dudaklar ve saç çizgisinde 1 cm içerisindeki bazal hücreli karsinom tedavisinde değerlendirilmemiştir.

Tedavi sırasında ve iyileşinceye kadar, etkilenen deri bölgesi genelde normal deriden belirgin şekilde farklı görünecektir. Lokal deri reaksiyonları yaygındır, ancak bu

reaksiyonların şiddeti genelde tedavi sırasında azalır veya imikimod krem tedavisinin kesilmesinden sonra kaybolur. Tam temizlenme ile lokal deri reaksiyonlarının (eritem gibi) şiddeti arasında bir ilişki vardır. Bu tür deri reaksiyonları lokal immün yanıtın uyarılmasıyla ilintili olabilir. Gerekliğinde hastanın rahatsızlığı veya lokal cilt reaksiyonunun ciddiyeti nedeniyle birkaç günlük bir dinlenme dönemi uygulanabilir. İmikimod krem tedavisi, deri reaksiyonu hafiflediğinde yeniden başlatılabilir.

Tedavinin klinik sonucu, tedavi edilen derinin yenilenmesinden sonra, yaklaşık olarak tedavi sonlandırılmasından 12 hafta sonra saptanmalıdır.

Tedavi sonrası 36 aylık takip süresinin ötesinde uzun-dönem temizlenme oranlarına ait veriler mevcut olmadığından, bu süreden sonra ortaya çıkan tekrarlamalarda yüzeysel BHK için diğer uygun terapötik yöntemler düşünülmelidir.

İmmün sistemi zayıflamış hastalarda imikimod krem kullanımına ait klinik deneyim bulunmamaktadır.

Daha önce tedavi edilmiş yüzeysel BHK'lı ve tekrarlayan BHK'lı hastalarda hiçbir klinik deneyim mevcut değildir, dolayısıyla daha önce tedavi edilmiş tümörlerde kullanımı önerilmemektedir.

Açık tasarım bir klinik çalışmaya ait veriler, geniş tümörlerin (>7.25 cm<sup>2</sup>) imikimod tedavisine yanıt vermesinin daha az olası olduğunu ileri sürmektedir.

Tedavi edilen deri yüzeyi alanı, güneş ışınına maruz kalmaktan korunmalıdır.

#### Dış genital siğiller:

Sünnet derisi ile ilişkili siğilleri olan erkeklerin tedavisinde imikimod krem kullanımına ait deneyim sınırlıdır. Haftada üç kez imikimod krem ile tedavi edilen ve günlük rutin sünnet derisi hijyenini yapan sünnet olmamış erkeklerdeki güvenilirlik veritabanı 100 hastadan azdır. Günlük rutin sünnet derisi hijyenine uyulmamış diğer çalışmalarda, ciddi fimozis gösteren iki vaka olmuştur ve bir vakada sünnet derisinin yapışıklığına bağlı daralmaya yol açmıştır. Bu nedenle bu hasta popülasyonundaki tedavi, sadece günlük rutin sünnet derisi hijyenine uyabilecek erkek hastalarda önerilmektedir. Darlığın erken belirtileri, lokal deri reaksiyonları (örneğin, erozyon, ülserasyon, ödem, endürasyon) veya sünnet derisinin geri çekilmesinde zorluk artışı olabilir. Bu semptomlar görülürse, tedavi derhal durdurulmalıdır. Mevcut bilgilere göre, üretral, intra-vajinal, servikal, rektal veya intra-anal siğillerin tedavisinde önerilmemektedir. Açık yara bulunan dokularda bölge iyileşinceye kadar imikimod krem tedavisi başlatılmamalıdır.

Eritem, erozyon, ekskoriasyon, pul pul dökülme ve ödem gibi lokal deri reaksiyonları yaygındır. Endürasyon, ülserasyon, kabuklanma ve vesikül gibi diğer deri reaksiyonları da bildirilmiştir. Tolere edilemeyen deri reaksiyonu ortaya çıkarsa, imikimod krem bölgenin su ve sabun ile yıkanmasıyla uzaklaştırılmalıdır. İmikimod krem tedavisi deri reaksiyonu hafifledikten sonra yeniden başlatılabilir. Ciddi lokal deri reaksiyonu riski, imikimod önerilen dozlardan (bkz. bölüm 4.2) daha yüksek kullanıldığında artabilir. Ancak, nadir vakalarda tedavi gerektiren ve/veya geçici olarak iş görememeye neden olan ciddi lokal reaksiyonlar talimatlara göre imikimod kullanan hastalarda gözlenmiştir. Üretra ağzında bu

tür reaksiyonlar ortaya çıktığında bazı kadınlar, idrar yapma güçlüğü bildirmiştir, bazen bu durum acil kateterizasyon ve etkilenen alanın tedavisini gerektirmiştir.

Dış genital veya perianal siğillerin tedavisi için kutanöz olarak uygulanan diğer ilaçların kullanımının hemen ardından imikimod kullanıma ait hiçbir klinik deneyim bulunmamaktadır. Cinsel aktiviteden önce imikimod krem deriden yıkanarak temizlenmelidir. ALDARA krem kondom ve diaframları zayıflatabilir, dolayısıyla bunların imikimod ile eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir. Alternatif doğum kontrol yöntemleri düşünülmelidir.

İmmün sistemi zayıflamış hastalarda ALDARA krem ile tedavi tekrarı önerilmemektedir.

HIV pozitif hastalarda siğil azalmasının oranının arttığı sınırlı verilerle gösterilmesine rağmen, bu hasta grubunda siğilin temizlenmesi açısından imikimod kremin etkili olduğu gösterilmemiştir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:**

İmmünsüpresif ilaçların da dahil olduğu herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir; sistemik ilaçlarla bu tip etkileşimler imikimod kremin minimal perkütan emilimiyle sınırlıdır.

İmmünstimülan özelliği nedeniyle, immünsüpresif ilaç kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon:**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Cinsel aktiviteden önce imikimod krem deriden yıkanarak temizlenmelidir. İmikimod krem kondom ve diaframları zayıflatabilir, dolayısıyla bunların imikimod ile eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir. Alternatif doğum kontrol yöntemleri düşünülmelidir.

##### ***Gebelik dönemi***

İmikimod kremin gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve kontrollü çalışmaları yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlara reçete edilirken tedbirli olunmalıdır.

##### ***Laktasyon dönemi***

Topikal olarak kullanılan imikimodun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Tek doz veya mükerrer topikal dozlardan sonra serumda ölçülebilen imikimod düzeyleri (>5 ng/ml) saptanamadığından, emziren annelerde kullanılıp kullanılmayacağına dair herhangi bir özel tavsiye verilememektedir.

#### 4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler:

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Bölüm 4.8’de kaydedilen istenmeyen etkilere göre, tedavinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine herhangi bir etkisinin olması beklenmemektedir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler:

##### a) Genel tanım:

##### Dış genital siğiller:

Haftada 3 kez dozlamaya ait pivot çalışmalarda, imikimod krem tedavisi ile olası veya mümkün olarak ilişkilendirilen en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları, siğil tedavi bölgesindeki uygulama yeri reaksiyonlarıdır (imikimod tedavisi alan hastaların %33.7’si). Baş ağrısı (%3.7), nezle-benzeri semptomlar (%1.1) ve miyalji (%1.5) gibi bazı sistemik advers reaksiyonlar da bildirilmiştir.

Plasebo kontrollü ve açık tasarım klinik çalışmalarda imikimod ile tedavi edilen 2292 hastaya ait hastaların bildirdiği advers reaksiyonlar aşağıda sunulmaktadır. Bu advers olaylar, imikimod tedavisi ile en azından olası nedensel ilişkilidir.

##### Yüzeysel bazal hücreli karsinom:

Haftada 5 kez dozlamalı çalışmalarda hastaların %58’i en az bir advers olay yaşamıştır. İmikimod krem ile olası veya mümkün olarak ilişkilendirilen en sık bildirilen advers olaylar %28.1 sıklıkla uygulama yeri rahatsızlıklarıydı. Sırt ağrısı (%1.1) ve nezle-benzeri semptomlar (%0.5) dahil bazı sistemik advers reaksiyonlar, imikimod krem ile tedavi edilen hastalar tarafından bildirilmiştir.

Yüzeysel bazal hücreli karsinomda plasebo kontrollü faz III klinik çalışmalarda imikimod ile tedavi edilen 185 hastaya ait, hastaların bildirdiği advers reaksiyonlar aşağıda sunulmaktadır. Bu advers olayların, imikimod tedavisi ile en azından olası nedensel ilişkili olduğu düşünülmektedir.

##### Aktinik keratoz:

Her biri 4 er haftalık 2 tedavi kürüne kadar olan ve haftada 3 kez dozlamalı pivot çalışmalarda imikimod hastalarının %56’sı en az bir advers olay bildirmiştir. İmikimod krem tedavisi ile olası veya mümkün olarak ilişkilendirilen en sık bildirilen advers olaylar uygulama yeri reaksiyonlarıydı (imikimod tedavisi alan hastaların %22’si). Miyalji (%2) dahil bazı sistemik advers reaksiyonlar da bildirilmiştir.

Aktinik keratozda taşıyıcı kontrollü faz III klinik çalışmalarda imikimod ile tedavi edilen 252 hastaya ait, hastaların bildirdiği advers reaksiyonlar aşağıda sunulmaktadır. Bu advers olayların, imikimod tedavisi ile en azından olası nedensel ilişkili olduğu düşünülmektedir.



b) Advers olay liste çizelgesi

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ).

Klinik çalışmalarda gözlenen daha düşük sıklıktakiler burada bildirilmemiştir.

	<b>Dış genital siğil (3x/ hf,16 hf) N = 2292</b>	<b>Yüzeysel bazal hücreli karsinom (5x/hf, 6 hf) N = 185</b>	<b>Aktinik keratoz (3x/hf, 4 veya 8 hf) N = 252</b>
<b>Enfeksiyon ve Enfestasyon:</b>			
Enfeksiyon	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Püstül		Yaygın	Yaygın olmayan
Herpes simplex	Yaygın olmayan		
Genital kandidiazis	Yaygın olmayan		
Vajinit	Yaygın olmayan		
Bakteriel enfeksiyon	Yaygın olmayan		
Fungal enfeksiyon	Yaygın olmayan		
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın olmayan		
Vulvitis	Yaygın olmayan		
Rinit			Yaygın olmayan
Influenza			Yaygın olmayan
<b>Kan ve lenfatik sistem hastalıkları</b>			
Lenfadenopati	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>			
Anoreksi	Yaygın olmayan		Yaygın
<b>Psikiatrik hastalıklar</b>			
İnsomnia	Yaygın olmayan		
Depresyon	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
İritabilite		Yaygın olmayan	
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>			
Baş ağrısı	Yaygın		Yaygın
Parestezi	Yaygın olmayan		
Baş dönmesi	Yaygın olmayan		
Migren	Yaygın olmayan		
Somnolans	Yaygın olmayan		
<b>Göz hastalıkları</b>			
Konjunktival iritasyon			Yaygın olmayan
Gözkapağı ödemi			Yaygın olmayan
<b>Kulak ve labirint hastalıkları:</b>			
Tinnitus	Yaygın olmayan		
<b>Vasküler hastalıklar:</b>			
Flushing (sıcak basması)	Yaygın olmayan		

	<b>Dış genital siğil (3x/ hf,16 hf) N = 2292</b>	<b>Yüzeysel bazal hücreli karsinom (5x/hf, 6 hf) N = 185</b>	<b>Aktinik keratoz (3x/hf, 4 veya 8 hf) N = 252</b>
<b>Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar:</b>			
Farenjit	Yaygın olmayan		
Rinit	Yaygın olmayan		
Burun tıkanıklığı			Yaygın olmayan
Faringolarengeal ağrı			Yaygın olmayan
<b>Gastrointestinal hastalıklar:</b>			
Bulantı	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın
Karın ağrısı	Yaygın olmayan		
Diyare	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Kusma	Yaygın olmayan		
Rektal bozukluk	Yaygın olmayan		
Rektal tenesmus	Yaygın olmayan		
Ağız kuruluğu		Yaygın olmayan	
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları:</b>			
Kaşıntı	Yaygın olmayan		
Dermatit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Folikülit	Yaygın olmayan		
Eritematöz döküntü	Yaygın olmayan		
Ekzema	Yaygın olmayan		
Deri döküntüsü	Yaygın olmayan		
Terleme artışı	Yaygın olmayan		
Ürtiker	Yaygın olmayan		
Aktinik keratoz			Yaygın olmayan
Eritem			Yaygın olmayan
Yüzde ödem			Yaygın olmayan
Deri ülseri			Yaygın olmayan
<b>Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları:</b>			
Miyalji	Yaygın		Yaygın
Artralji	Yaygın olmayan		Yaygın
Sırt ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın	
Ekstremitelerde ağrı			Yaygın olmayan
<b>Böbrek ve idrar hastalıklar:</b>			
Dizüri	Yaygın olmayan		
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları:</b>			
Erkek genital ağrı	Yaygın olmayan		
Penis rahatsızlığı	Yaygın olmayan		
Disparoni	Yaygın olmayan		
Erektile fonksiyon bozukluğu	Yaygın olmayan		
Uterovajinal prolapsus	Yaygın olmayan		
Vajinal ağrı	Yaygın olmayan		
Atrofik vajinit	Yaygın olmayan		
Vulva rahatsızlığı	Yaygın olmayan		

	<b>Dış genital siğil (3x/ hf,16 hf) N = 2292</b>	<b>Yüzeysel bazal hücreli karsinom (5x/hf, 6 hf) N = 185</b>	<b>Aktinik keratoz (3x/hf, 4 veya 8 hf) N = 252</b>
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:</b>			
Uygulama yerinde kaşıntı	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Uygulama yerinde ağrı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Uygulama yerinde yanma	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Uygulama yerinde iritasyon	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Uygulama yerinde eritem		Yaygın	Yaygın
Uygulama yerinde reaksiyon			Yaygın
Uygulama yerinde kanama		Yaygın	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde papüller		Yaygın	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde parestezi		Yaygın	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde döküntü		Yaygın	
Halsizlik	Yaygın		Yaygın
Ateş	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Nezle benzeri hastalık	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Ağrı	Yaygın olmayan		
Asteni	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Keyifsizlik	Yaygın olmayan		
Titreme üşüme	Yaygın olmayan		Yaygın olmayan
Uygulama yerinde dermatit			Yaygın olmayan
Uygulama yerinde akıntı		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde hiperestezi			Yaygın olmayan
Uygulama yerinde inflamasyon		Yaygın olmayan	
Uygulama yerinde ödem		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde kabuklanma		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde nedbe			Yaygın olmayan
Uygulama yerinde deride bozulma		Yaygın olmayan	
Uygulama yerinde şişme		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde ülser			Yaygın olmayan
Uygulama yerinde vesiküller		Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Uygulama yerinde sıcaklık			Yaygın olmayan
Letarji		Yaygın olmayan	
Rahatsızlık			Yaygın olmayan
İnflamasyon			Yaygın olmayan

c) Sıklıkla ortaya çıkan advers olaylar

Dış genital siğiller:

Plasebo kontrollü çalışmaların araştırmacılarından protokol talimatındaki klinik belirtileri (deri reaksiyonları) değerlendirmeleri istenmiştir. Bu protokol talimatındaki klinik belirti değerlendirmeleri, eritem (%61), erozyon (%30), ekzoriyasyon/pul pul dökülme/pullanma (%23) ve ödem (%14) gibi lokal deri reaksiyonlarının haftada 3 kez uygulanan imikimod

krem ile (bkz. bölüm 4.4) bu plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yaygın olduğunu göstermektedir. Eritem gibi lokal deri reaksiyonları olasılıkla imikimod kremin farmakolojik etkilerinin bir uzantısıdır.

Bu plasebo kontrollü çalışmalarda başlıca eritem (%44) olmak üzere uzak bölge deri reaksiyonları da, bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, imikimod krem ile temas etmiş olabilecek siğil içermeyen yerlerdeydi. Çoğu deri reaksiyonu hafif ila orta derecede ciddiyetteydi ve tedavinin kesilmesinden sonra 2 hafta içinde geçmiştir. Ancak, bazı vakalarda bu reaksiyonlar tedavi gerektirecek ve/veya kişinin iş yapmasını engelleyecek ciddiyette olmuştur. Çok nadir vakalarda üretra ağzındaki ciddi reaksiyonlar kadınlarda dizüri ile sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.4).

#### Yüzeyel bazal hücreli karsinom:

Plasebo kontrollü çalışmaların araştırmacılarından protokol talimatındaki klinik belirtileri (deri reaksiyonları) değerlendirmeleri istenmiştir. Bu protokol talimatındaki klinik belirti değerlendirmeleri, ciddi eritem (%31), ciddi erozyon (%13) ve ciddi kabuk bağlama ve kabuklanma (%19) haftada 5 kez uygulanan imikimod krem ile bu çalışmalarda yaygın olduğunu göstermektedir. Eritem gibi lokal deri reaksiyonları olasılıkla imikimod kremin farmakolojik etkilerinin bir uzantısıdır.

İmikimod ile tedavi sırasında deri enfeksiyonları gözlenmiştir. Ciddi sekel bırakmazken, hasarlı deride enfeksiyon olasılığı her zaman dikkate alınmalıdır.

#### Aktinik keratoz

İmikimod krem ile 4 veya 8 hafta süreyle, haftada 3 kez uygulandığı klinik çalışmalarda en sık ortaya çıkan uygulama yeri reaksiyonları, hedef bölgede kaşıntı (%14) ve yanma (%5) idi. Ciddi eritem (%24) ve ciddi kabuk bağlama ve kabuklanma (%20) çok yaygındı. Eritem gibi lokal deri reaksiyonları olasılıkla imikimod kremin farmakolojik etkilerinin bir uzantısıdır. Dinlenme dönemine ait bilgiler için bakınız bölüm 4.2 ve 4.4.

İmikimod tedavisi sırasında deri enfeksiyonları gözlenmiştir. Ciddi sekel bırakmamıştır, hasarlı deride enfeksiyon olasılığı daima düşünülmelidir.

#### d) Tüm endikasyonlara uygulanabilir advers olaylar:

İmikimod krem kullanımını takiben lokalize hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon raporları alınmıştır. Takip bilgileri, bu cilt rengi değişikliklerinin bazı hastalarda kalıcı olabileceğini öne sürmektedir. Yüzeyel BHK tedavisinden sonra 5 yıllık 162 hastalık hasta takibinde, hastaların %37'sinde hafif bir hipopigmentasyon ve %6'sında orta derecede hipopigmentasyon gözlenmiştir. Hastaların %56'sında hipopigmentasyon görülmemiştir; hiperpigmentasyon bildirilmemiştir.

Aktinik keratoz tedavisinde imikimod kullanımının araştırıldığı klinik çalışmalar, tedavi yeri veya çevresindeki alanda %0.4 (5/1214) sıklıkta bir alopesi saptamıştır. Pazarlama sonrası yüzeyel BHK ve dış genital siğil tedavisi esnasında şüpheli alopesi bildirimleri alınmıştır.

Hemoglobin, beyaz kan hücresi, mutlak nötrofil ve trombosit sayılarında azalma, klinik çalışmalarda gözlenmiştir. Normal hematolojik rezerve sahip hastalarda bu azalmalar klinik olarak önemli değildir. Azalmış hematolojik rezerve sahip hastalar, klinik çalışmalarda çalışılmamıştır. Klinik girişim gerektiren hematolojik parametrelerdeki azalmalar, pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir. Yükselmiş karaciğer enzimlerine ait pazarlama sonrası bildirimler vardır.

Otoimmün hastalık durumlarının alevlenmelerine ait çok seyrek bildirimler alınmıştır.

Eritema multiforme dahil uzak bölge dermatolojik ilaç reaksiyonlarına ait nadir vakalar klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Pazarlama sonrası bildirilen ciddi deri reaksiyonları eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu ve kutanöz lupus eritematosusu içermektedir.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi:**

Topikal olarak uygulandığında, perkutanöz emilimi minimal olduğundan imikimod kremi sistemik doz aşımı olası değildir. Tavşanlardaki çalışmalarda dermal letal dozu 5 g/kg'dan daha büyük bulunmuştur. Sürekli dermal doz aşımı şiddetli lokal deri reaksiyonlarıyla sonuçlanabilir. Yaklaşık olarak 16 şaşe içeriğine tekabül eden 200 mg'lık imikimod tek dozun kazıcağı ağız yolundan alınmasını takiben, bulantı, kusma, başağrısı, miyalji ve ateş ortaya çıkmıştır. 200 mg ya da daha fazla imikimodun birden fazla oral dozlarını takiben kaydedilen, klinik açıdan en ciddi advers olay olarak hipotansiyon görülmüş ve bu durum oral ya da intravenöz sıvı uygulamasını takiben düzelmiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler:**

Farmakoterapötik grup: topikal kullanım için kemoterapötik, antiviraller

ATC Kodu: D06BB10

İmikimod bir immün yanıt düzenleyicisidir. Doğunluğa ulaşabilir bağlama çalışmaları immün hücrelerde imikimod için membran reseptör varlığını düşündürmektedir. İmikimodun direkt bir antiviral etkisi yoktur. Hayvan modellerinde imikimod viral enfeksiyonlara karşı etkilidir ve alfa interferon ve diğer sitokinlerin indüksiyonuyla antitümör ajan olarak etki göstermektedir. Ayrıca genital siğil dokusuna imikimod krem uygulamasını takiben alfa interferon ve diğer sitokinlerin indüksiyonu klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Topikal imikimod krem uygulamasını takiben alfa interferon ve diğer sitokinlerin sistemik düzeylerindeki artışlar bir farmakokinetik çalışmada gösterilmiştir.

Aktinik keratoz

Klinik Etkinlik

Birbirinden 4 haftalık tedavisiz dönem ile ayrılan, bir veya iki 4 haftalık tedavi kürü ile haftada 3 kez uygulanan imikimodun etkinliği, iki çift-kör taşıyıcı kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar saçlı kafa derisi ya da yüzde 25 cm<sup>2</sup>'lik bir tedavi alanında klinik olarak tipik, görülebilir, ayrıştırılabilir, hiperkeratotik ve hipertrofik olmayan aktinik keratoz lezyonlarına sahipti. 4 ila 8 AK lezyonu tedavi edilmiştir. Birleştirilmiş çalışmalarda tam temizlenme oranı (imikimod eksi plasebo) %46,1 idi (GA %39,0, %53,1).

İki kombine gözlemsel çalışmanın 1 yıllık verileri, bir veya iki tedavi küründen sonra klinik olarak temizlenmiş hastalarda %27'lik (35/128 hasta) bir tekrarlama oranı göstermektedir. Her bir lezyonun tekrarlama oranı %5,6 (41/737) idi. Taşıyıcı tedavisi için tekrarlama oranları %47 (8/17 hasta) ve %7,5 (6/80 lezyon) olmuştur. Skuamoz hücreli karsinomaya ilerleme oranı %1,6 hastada bildirilmiştir (2/128 hasta).

Bir yıldan daha uzun tekrarlama ve ilerleme verileri bulunmamaktadır.

### Yüzeysel bazal hücreli karsinom

#### Klinik Etkinlik

Altı hafta süre ile haftada 5 kez uygulanan imikimodun etkinliği iki çift-kör taşıyıcı kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir. En az 0,5 cm<sup>2</sup>'lik büyüklükte ve en fazla 2 cm çapındaki hedef tümörlerin, primer yüzeysel bazal hücreli karsinom oldukları histolojik olarak doğrulanmıştır. Göz, burun, ağız, kulaklar veya saç çizgisinin 1 cm içerisinde yerleşik tümörler çalışma dışı bırakılmıştır. Bu iki çalışmaya ait veri havuzunun analizinde, hastaların %82'sinde (152/185) histolojik temizlenme kaydedilmiştir. Klinik değerlendirme de dahil edildiğinde, birleşik sonlanım ile temizlenme hastaların %75'inde (139/185) kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, sırasıyla %3 (6/179) ve %2 (3/179) taşıyıcı grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Tedavi periyodu sırasında görülen lokal deri reaksiyonlarının (eritem vb) şiddeti ile bazal hücreli karsinomun tam temizlenmesi arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Beş yıllık, uzun dönem kontrollü olmayan açık tasarımlı bir çalışmanın verileri başlangıçta tedavi alan tüm kişilerin tahmini %77,9'unun [%95 GA (%71,9, %83,8)] klinik olarak temizlendiği ve 60 ay temiz kaldıklarını göstermektedir.

### Dış genital siğiller

#### Klinik Etkinlik

Üç adet Faz III pivot etkinlik çalışmasının sonuçları 16 haftalık imikimod tedavisinin, tedavi edilen siğillerin tam temizlenmesi olarak ölçüldüğünde, taşıyıcı ile tedaviye kıyasla anlamlı şekilde daha etkili olduğunu göstermiştir.

İmikimod ile tedavi edilen 119 kadında, birleşik tam temizlenme oranı %60, taşıyıcı ile tedavi edilen 105 hastada ise oran %20 olmuştur (%95 GA, oran farkı: %20 - %61, p<0,001). Siğillerinden tam temizlenmeye ulaşan bu imikimod hastalarında medyan temizlenme süresi 8 hafta idi.

İmikumod ile tedavi edilen 157 erkekte, birleşik tam temizlenme oranı %23 idi, taşıyıcı ile tedavi edilenler 161 hastada ise oran %5 olmuştur (%95 GA, oran farkı: %3 - %36, p<0.001). Siğillerinden tam temizlenmeye ulaşan bu imikumod hastalarında medyan temizlenme süresi 12 hafta idi.

#### Pediyatrik hastalar:

Onaylı endikasyonları olan genital siğil, aktinik keratoz ve yüzeysel bazal hücreli karsinom genelde pediyatrik popülasyonda görülmeyen durumlardır ve çalışılmamıştır. ALDARA krem dört randomize, taşıyıcı kontrollü, çift-kör denemede molloskum kontagiosumu olan yaşları 2 ila 15 arasında değişen çocuklarda değerlendirilmiştir (imikumod n=576, taşıyıcı n=313). Bu çalışmalar, test edilen dozaj rejimlerinde (3x/hafta ≤16 hafta süreyle ve 7x/hafta, ≤8 hafta süreyle) imikumodun etkinliğini gösterememiştir.

#### **5.2. Farmakokinetik özellikler:**

Dış genital siğiller, yüzeysel bazal hücreli karsinom ve aktinik keratoz:

İnsanlarda, topikal olarak uygulanan tek doz radyoaktif işaretli imikumodun %0.9'undan daha azı deriden emilmektedir. Sistemik dolaşıma geçen ilacın bu küçük miktarı yaklaşık olarak 1/3 oranında hem idrar yolu ile hem de dışkıyla hızlı bir şekilde elimine olmaktadır. Tek doz veya birden fazla topikal doz uygulamalarından sonra ilacın ölçülebilen düzeyleri (> 5 ng/ml) serumda saptanamamıştır.

İlaça sistemik maruziyet (perkutanöz penetrasyon) işaretli [<sup>14</sup>C] imikumodun idrar ve dışkıda saptanmasından hesaplanmıştır.

Aktinik keratozlu 58 hastanın derisinden imikumod %5 kremin minimal sistemik emilimi 16 hafta süreyle haftada 3 kez verilmesiyle gözlenmiştir. Bu çalışmada deriden emilimin derecesi ilk doz ile son doz arasında önemli ölçüde değişmemiştir. 16 haftalık çalışma sonunda serum doruk ilaç konsantrasyonu, 9-12 saatler arasında gözlenmiştir ve yüze uygulamada (12.5 mg, 1 tek-kullanımlık saşe), saçlı deri bölgesine uygulamada (25 mg, 2 saşe) ve eller/kollara uygulamada (75 mg, 6 saşe) sırasıyla 0.1, 0.2 ve 1.6 ng/ml olmuştur. Uygulama yüzey alanı saçlı deri ve eller/kollar gruplarında kontrollü değildi. Doz orantısallığı gözlenmemiştir. Görünür yarılanma ömrü, daha önceki bir çalışmadaki deri altı dozlamayı takiben gözlenen 2 saatlik yarılanma ömründen yaklaşık olarak 10 kat daha büyük olduğu hesaplanmıştır, bu da ilacın deride uzamış bir retansiyonu olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda 16. haftada idrarla atılım, uygulanan dozun %0.6'sından daha azdı.

Pediyatrik hastalar:

Molloskum kontagiosumlu (MC) pediyatrik hastalarda tek veya birden fazla topikal uygulamadan sonra imikumodun farmakokinetik özellikleri araştırılmıştır. Sistemik maruziyet verileri, 6-12 yaşlarındaki pediyatrik hastalarda MC lezyonlu deriye topikal uygulamayı takiben imikumodun emilim derecesinin düşük olduğunu ve sağlıklı erişkinlerdeki ve aktinik keratoz ya da yüzeysel bazal karsinomlu erişkinlerde gözlenenle

kıyaslanabilir olduğunu göstermektedir. 2-5 yaş arasındaki daha küçük çocuklardaki emilim,  $C_{max}$  değerlerine dayalı olarak erişkinlere kıyasla daha yüksekti.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:**

Klinik olmayan veriler, güvenlilik, mutajenisite ve teratojenisite geleneksel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir zarar verici etki ile ilişkili değildi.

Dört-aylık sıçan dermal toksisite çalışmasında, 0.5 ve 2.5 mg/kg dozda anlamlı şekilde azalmış vücut ağırlığı ve artmış dalak ağırlığı gözlenmiştir; benzer etkiler dört aylık fare dermal çalışmasında görülmemiştir. Lokal dermal iritasyon, özellikle yüksek dozlarda her iki türde de gözlenmiştir.

İki-yıllık fare karsinojenisite çalışmasında haftada üç gün dermal uygulama, uygulama bölgesinde tümör oluşturmamıştır. Ancak, tedavi edilen hayvanlar arasında hepatosellüler tümör insidansı kontrollere göre daha büyüktü. Bu durumun mekanizması bilinmemektedir, ancak imikimodun insan derisinden sistemik emilimi düşük olduğundan, sistemik maruziyet nedeniyle insanlar için risk düşük olacaktır. Dahası sıçanlarda 2-yıllık oral uygulama sonucunda vücudun herhangi bir yerinde tümör oluşmamıştır.

İmikimod krem, simülasyonlu solar ultraviyole radyasyona (UVR) maruz kalan tüysüz albino farelerde yürütülen fotokarsinojenisite deneyinde değerlendirilmiştir. Hayvanlara 40 hafta süre ile haftada 3 kez imikimod uygulanmış ve haftada 5 gün ışınlanmıştır. Fareler toplam 52 haftalık süre için ek bir 12 hafta daha izlenmiştir. Düşük UVR kontrol grubuna kıyasla taşıyıcı krem uygulanan fare grubunda tümörler daha erken ve daha fazla sayıda ortaya çıkmıştır. Bunun insanlar için önemi bilinmemektedir. Topikal imikimod krem uygulaması, herhangi bir dozda taşıyıcı krem grubuna kıyasla tümör artışına neden olmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif terkibi**

İsostearik asit  
Benzil alkol  
Setil alkol  
Stearil alkol  
Beyaz yumuşak parafin  
Polisorbat 60  
Sorbitan stearat  
Gliserol  
Methyl hidroksibenzoat (E218)  
Propil hidroksibenzoat (E216)  
Xanthan gum  
Saf su



**6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

**6.3. Raf ömrü**

2 yıl.

**6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25 °C'nin altında saklanmalıdır.

Saşeler açılıp bir kez kullanıldıktan sonra tekrar kullanılmamalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

250 mg krem içeren 12 tek kullanımlık Alüminyum folyo saşe/kutuda.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereklilik yoktur.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti

Büyükdere Cad. Noramin İş Merkezi No:237 Kat:4 Ofis No:402-403-404

Maslak- İstanbul

Tel : 0 212 276 20 80

Fax: 0 212 276 20 64

**8. RUHSAT NUMARASI**

16.10.2009 - 129/23

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.10.2009

Son yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**