

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALDARA 5% крем

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 12,5 mg имиквимод (*imiquimod*) в 250 mg крем (5 %).  
100 mg крем съдържат 5 mg имиквимод.

Помощни вещества с известно действие :

Метил хидроксibenзоат (E218) 2,0 mg/g крем

Пропил хидроксibenзоат (E216) 0,2 mg/g крем

Цетилов алкохол 22,0 mg/g крем

Стеарилов алкохол 31,0 mg/g крем

Бензилов алкохол 20,0 mg / g крем

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем

Бял до светложълт крем.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Имиквимод крем е показан за локално лечение на:

- Външни генитални и перианални брадавици (*condylomata acuminata*) при възрастни.
- Малки повърхностни базалноклетъчни карциноми (пБККи) при възрастни.
- Клинично типични актинични кератози (АКи), без хиперкератоза и хипертрофия, по лицето или скалпа на имунокомпетентни възрастни пациенти, когато размера или броя на лезиите органично ефикасността и/или приемливостта на криотерапията и други възможности за локално лечение са противопоказани или по-неподходящи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Честотата на приложение и продължителността на лечението с имиквимод крем са различни за всяко показание.

#### Външни генитални брадавици при възрастни:

Имиквимод крем се прилага 3 пъти седмично (например: понеделник, сряда и петък; или вторник, четвъртък и събота) преди обичайното време за сън и трябва да остане върху кожата в продължение на 6 до 10 часа. Лечението с имиквимод крем трябва да продължи до отстраняване на видимите генитални или перианални брадавици или максимум 16 седмици за епизод от брадавици.

За количеството, което трябва да се прилага, вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение.

#### Повърхностен базалноклетъчен карцином при възрастни:

Прилагайте имиквимод крем 6 седмици, 5 пъти седмично (например: понеделник до петък) преди обичайното време за сън и го оставете върху кожата за около 8 часа.

За количеството, което трябва да се прилага, вижте точка 4.2. Дозировка и начин на приложение.

#### Актинична кератоза при възрастни

Лечението трябва да бъде започнато и проследявано от лекар. Имиквимод крем се прилага 3 пъти седмично (например: понеделник, сряда и петък) за период от четири седмици преди обичайното време за сън, като се оставя върху кожата за около 8 часа. Трябва да се приложи достатъчно крем, за да покрие третирания участък. Отстраняването на актиничните кератози се оценява след 4-седмичен период без лечение. Ако персистират лезии, лечението се повтаря за още четири седмици.

Максималната препоръчвана доза е едно саше.

Трябва да се мисли за прекъсване на лечението, ако се появят силни локални възпалителни реакции (вж. точка 4.4) или ако в третирания участък се наблюдава инфекция. Във втория случай трябва да се предприемат и други подходящи мерки. Всеки период на лечение не трябва да превишава 4 седмици, дори и с цел да се наваксат пропуснатите дози или периодите на почивка.

Ако върху третирания участък не се наблюдава пълно изчистване при контролния преглед около 8 седмици след последния 4-седмичен курс на лечение, може да се предприеме допълнителен 4-седмичен курс на лечение с Aldara.

Ако третираната лезия (лезии) има незадоволителен отговор към Aldara, се препоръчва друга терапия.

Актиничните кератозни лезии, които са се изчистили след един или два курса на лечение и впоследствие рецидивират, могат да бъдат повторно третирани с един или два допълнителни курса Aldara крем след терапевтична пауза най-малко 12 седмици (вж. точка 5.1).

#### Информация, която се отнася за всички показания:

Ако е пропусната доза, пациентът трябва да приложи крема веднага, когато се сети и след това да продължи по обичайната схема. Кремът не трябва да се прилага повече от веднъж на ден.

#### *Педиатрична популация*

Не се препоръчва употребата при педиатрични пациенти. Няма данни за употребата на имиквимод при деца и юноши за одобрените показания.

Aldara не трябва да бъде използван при деца с молускум контагиозум поради липса на ефикасност при това показание (вж. точка 5.1).

#### Начин на приложение

##### Външни генитални брадавици:

Имиквимод крем се прилага на тънък слой и се втрива в почистения участък с брадавиците, докато попие. Прилагайте само върху засегнатите участъци и избягвайте приложението върху вътрешни повърхности. Имиквимод крем се прилага преди обичайното време за сън. По време на 6 до 10-часовия период на лечение трябва да се избягва вземането на душ или вана. Важно е

след този период имиквимод крем да бъде отстранен с мек сапун и вода. Нанасянето на по-голямо количество крем или по-дългият контакт с кожата могат да причинят тежка реакция на мястото на приложение (вж. точки 4.4, 4.8 и 4.9). Едно саше за еднократна употреба е достатъчно за покриване на участък с брадавици от 20 cm<sup>2</sup> (приблизително 3 инча<sup>2</sup>). След като вече са отворени, сашетата не трябва да се използват повторно. Преди и след прилагането на крема, ръцете трябва да се измият внимателно.

Необрязаните мъже, които третират брадавици под препуциума, ежедневно трябва да издърпват назад препуциума и да измият мястото (вж. точка 4.4).

#### Повърхностен базалноклетъчен карцином:

Преди да използват имиквимод крем, пациентите трябва да измият мястото на приложение с мек сапун и вода и да го подсушат старателно. Трябва да се намаже достатъчно крем, за да покрие третирания участък, включително един сантиметър от кожата около тумора. Кремът се втрива в третирания участък, докато попие. Кремът се прилага преди обичайното време за сън и остава върху кожата за около 8 часа. По време на този период трябва да се избягва вземането на душ и вана. След този период е важно имиквимод крем да бъде отстранен с мек сапун и вода.

След като вече са отворени, сашетата не трябва да се използват повторно. Преди и след прилагането на крема ръцете трябва да се измият внимателно.

Отговорът на лекувания тумор към имиквимод крем се оценява 12 седмици след края на лечението. Ако лекуваният тумор покаже незадоволителен отговор, трябва да бъде приложена друга терапия (вж. точка 4.4).

Може да се наложи период на почивка от няколко дни (вж. точка 4.4), ако локалната кожна реакция към имиквимод крем причинява силен дискомфорт на пациента или ако на мястото на лечението се наблюдава инфекция. Във втория случай трябва да се предприемат и други подходящи мерки.

#### Актинична кератоза:

Преди да използват имиквимод крем, пациентите трябва да измият мястото на приложение с мек сапун и вода и да го подсушат старателно. Трябва да се намаже достатъчно крем, за да покрие третирания участък. Кремът се втрива в третирания участък, докато попие. Кремът се прилага преди обичайното време за сън и остава върху кожата за около 8 часа. По време на този период трябва да се избягва вземането на душ и вана. След този период е важно имиквимод крем да бъде отстранен с мек сапун и вода. След като вече са отворени, сашетата не трябва да се използват повторно. Преди и след прилагането на крема ръцете трябва да се измият внимателно.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Външни генитални брадавици, повърхностен базалноклетъчен карцином и актинична кератоза:

Да се избягва контакт с очите, устните и ноздрите.

Имиквимод има потенциала да обостря възпалителните заболявания на кожата.

Имиквимод крем трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с автоимунни заболявания (вж. точка 4.5). Трябва да се прецени какво е съотношението между ползата от

лечението с имиквимод при тези пациенти и риска, свързан с възможното влошаване на тяхното аутоимунно заболяване.

Имиквимод крем трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с органични трансплантати (вж. точка 4.5). Трябва да се прецени какво е съотношението между ползата от лечението с имиквимод при тези пациенти и риска, свързан с възможността за отхвърляне на органа или реакцията на присадката срещу приемателя.

Лечението с имиквимод крем не се препоръчва, докато кожата не заздравее след прилагането на предишно лекарство или хирургично лечение. Приложението върху наранена кожа може да доведе до повишена системна абсорбция на имиквимод, водеща до повишен риск от нежелани реакции (вж. точки 4.8 и 4.9)

При лечението с имиквимод крем не се препоръчва употребата на оклузивна превръзка.

Помощните вещества метил хидроксibenзоат (E218) и пропил хидроксibenзоат (E216) могат да причинят алергични реакции (възможно забавени). Цетиллов алкохол и стеарилов алкохол могат да причинят локални кожни реакции (например контактен дерматит). Бензиловият алкохол може да причини леко локално дразнене.

Рядко могат да възникнат силни локални възпалителни реакции, включващи мокра екзема или ерозия на кожата, само след няколко апликации на имиквимод крем. Локалните възпалителни реакции могат да се придружават или дори да се предхождат от грипозодобни системни признаци и симптоми, включващи общо неразположение, повишена температура, гадене, болки в мускулите и втрисане. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението.

Имиквимод трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с намален хематологичен резерв (вж. точка 4.8 г).

#### Външни генитални брадавици:

Има ограничен опит в употребата на имиквимод крем в лечението на мъже с брадавици, разположени в препуциума. Данните за безопасността при необрязани мъже, третирани с имиквимод крем три пъти седмично и провеждащи рутинна ежедневна хигиена на препуциума, обхващат по-малко от 100 пациента. В други проучвания, при които не е спазвана рутинна ежедневна хигиена на препуциума, е имало два случая на тежка фимоза и един случай на стриктура, довел до циркумцизия. Поради това лечението при тази популация пациенти се препоръчва само на мъже, които могат или желаят да спазват рутинната ежедневна хигиена на препуциума. Първите признаци на стриктура могат да включват местни реакции на кожата (например ерозия, разязвяване, оток, втвърдяване) или повишена трудност при издърпване на препуциума. Ако възникнат такива симптоми, лечението трябва да се спре незабавно. Въз основа на сегашните знания, лечението на уретрални, интравагинални, цервикални, ректални или интраанални брадавици не се препоръчва. Лечението с имиквимод крем не трябва да се започва върху тъкани с открити наранявания или рани, докато участъкът не заздравее.

Локалните кожни реакции, като еритема, ерозия, ексфолиация, лющене или оток, са чести. Има съобщения и за други локални реакции, като втвърдяване, разязвяване, образуване на струпеи и мехурчета. При появата на кожна реакция на непоносимост, кремът трябва да се отстрани, като участъкът се измие с мек сапун и вода. Лечението с имиквимод крем може да започне отново след отзвучаването на кожната реакция.

Рискът от развитието на тежки локални кожни реакции може да се повиши при употребата на имиквимод в дози, по-високи от препоръчаните (вж. точка 4.2). В редки случаи, обаче, при пациенти, използвали имиквимод според инструкциите, са наблюдавани тежки локални реакции, изискващи лечение и/или причиняващи временна нетрудоспособност. При възникването на такива реакции на меатуса на уретрата, някои жени са имали затруднено уриниране, налагащо понякога спешна катетеризация и лечение на засегнатия участък.

Няма клиничен опит с имиквимод крем, прилаган непосредствено след третиране с други кожни лекарства за лечение за външни генитални или перианални брадавици. Имиквимод крем трябва да се измива от кожата преди сексуален контакт. Имиквимод крем може да отслаби кондомите и диафрагмите, поради това не се препоръчва тяхната едновременна употреба с имиквимод крем. Трябва да се имат предвид алтернативни форми на контрацепция.

При имунокомпрометирани пациенти не се препоръчва повторно лечение с имиквимод крем.

Въпреки че ограничените данни показват повишен процент на намаляване на брадавиците при HIV позитивни пациенти, имиквимод крем не е показал същата ефективност по отношение на изчистването от брадавици при тази група пациенти.

#### Повърхностни базалноклетъчни карциноми:

Имиквимод не е оценен в лечението на базалноклетъчни карциноми в рамките на 1 см от клепачите, носа, устните и линията на косата.

По време на лечението и докато заздравее, има вероятност засегнатата кожа да изглежда видимо по-различна от нормалната кожа. Локалните кожни реакции са чести, но тези реакции обикновено намаляват по интензивност по време на лечението или отзвучават след спиране на лечението с имиквимод крем. Съществува връзка между процента на пълно изчистване и интензивността на локалните кожни реакции (например еритем). Тези локални кожни реакции вероятно са свързани със стимулирането на локалния имунен отговор. Ако е необходимо, поради дискомфорта на пациента или тежестта на локалната кожна реакция, може да се даде неколкодневен период на почивка. Лечението с имиквимод крем може да започне отново след отзвучаване на кожната реакция.

Клиничният резултат от лечението може да бъде определен след възстановяване на третираната кожа, приблизително 12 седмици след края на лечението.

Няма клиничен опит относно употребата на имиквимод крем при имунокомпрометирани пациенти.

Няма клиничен опит при пациенти с рекурентни или предварително лекувани БККи, поради това употребата при предварително лекувани тумори не се препоръчва.

Данните от отворено клинично проучване предполагат, че при големите тумори (>7,25 см<sup>2</sup>) има по-малка вероятност за отговор на лечение с имиквимод.

Третираният участък от повърхността на кожата трябва да бъде защитен от излагане на слънце.

#### Актинична кератоза

Лезиите, клинично атипични за АК или подозрителни за малигненост, трябва да бъдат биопсирани, за да се определи подходящото лечение.

Имиквимод не е оценен за лечението на актинични кератози на клепачите, вътрешността на ноздрите или ушите, или участъка на устните от вътрешната страна на червената граница.

Данните за употребата на имиквимод при лечението на актинични кератози в анатомични зони, различни от лицето и скалпа, са много ограничени. Наличните данни за актинични кератози на предмишниците и ръцете не подкрепят ефикасността при това показание и поради това употребата в тези случаи не се препоръчва.

Имиквимод не се препоръчва за лечение на лезии на АК с подчертана хиперкератоза или хипертрофия, каквато се наблюдава при кожните рога.

По време на лечението и докато заздравее, има вероятност засегнатата кожа да изглежда видимо по-различна от нормалната кожа. Локалните кожни реакции са чести, но тези реакции обикновено намаляват по интензивност по време на лечението или отзвучават след спиране на лечението с имиквимод крем. Съществува връзка между процента на пълно изчистване и интензивността на локалните кожни реакции (например еритем). Тези локални кожни реакции вероятно са свързани със стимулирането на локалния имунен отговор. Ако е необходимо, поради дискомфорта на пациента или тежестта на локалната кожна реакция, може да се даде неколкодневен период на почивка. Лечението с имиквимод крем може да започне отново след отзвучаването на кожната реакция.

Всеки период на лечение не трябва да превишава 4 седмици, дори и с цел да се наваксат пропуснатите дози или периодите на почивка.

Клиничният резултат от лечението може да бъде определен след възстановяване на третираната кожа, приблизително 4-8 седмици след края на лечението.

Няма клиничен опит относно употребата на имиквимод крем при имунокомпрометирани пациенти.

Информация относно повторно лечение на актинични кератозни лезии, които са се изчистили след един или два курса на лечение и след това рецидивират, е дадена в точки 4.2 и 5.1.

Данните от отворено клинично проучване предполагат, че лица с повече от 8 лезии на АК показват по-нисък процент на пълно изчистване, в сравнение с пациентите с по-малко от 8 лезии.

Третираният участък от повърхността на кожата трябва да бъде защитен от излагане на слънце.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Това включва проучвания с имunosупресивни лекарства. Взаимодействията със системните лекарства са ограничени, поради минималната перкутанна абсорбция на имиквимод крем.

Поради имуностимулиращите си свойства, имиквимод крем трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат имunosупресивно лечение (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма клинични данни за случаи на бременност с експозиция на имиквимод. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Предписването на бременни жени трябва да става с повишено внимание.

##### Кърмене

Тъй като след единична и след многократни локални дози в серума не са открити измерими нива (>5 ng/ml) имиквимод, не може да се даде определен съвет дали да се използва или не при кърмещи майки.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Aldara крем не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани ефекти**

##### а) **Общо описание:**

##### Външни генитални брадавици:

В основни проучвания с прилагане 3 пъти седмично, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, за които се счита, че е вероятно или възможно да бъдат свързани с лечението с имиквимод крем, са реакциите на мястото на приложение в третирания участък с брадавици (33,7% от пациентите, лекувани с имиквимод). Съобщавани са и някои системни нежелани реакции, в това число главоболие (3,7%), грипоподобни симптоми (1,1%) и миалгия (1,5%).

По-надолу са представени съобщаваните от пациентите нежелани реакции от 2 292 пациенти, лекувани с имиквимод крем в плацебо контролирани и отворени клинични проучвания. Смята се, че е възможно тези нежелани ефекти да бъдат поне причинно свързани с лечението с имиквимод.

##### Повърхностни базалноклетъчни карциноми:

В проучвания с дозиране 5 пъти седмично, 58% от пациентите са имали поне един нежелан ефект. Най-често съобщаваните нежелани ефекти от проучванията, за които се смята, че е вероятно или възможно да бъдат свързани с имиквимод крем, са нарушения на мястото на приложение, с честота от 28,1%. Пациентите на имиквимод крем съобщават някои системни нежелани реакции, в това число болка в гърба (1,1%) и грипоподобни симптоми (0,5%).

По-надолу са представени съобщените от пациентите нежелани реакции от 185 пациенти, лекувани с имиквимод крем в плацебо контролирани клинични проучвания фаза III върху повърхностен базалноклетъчен карцином. Смята се, че е възможно тези нежелани ефекти да са поне причинно свързани с лечението с имиквимод.

##### Актинична кератоза

В основните проучвания с прилагане 3 пъти седмично до 2 курса, всеки от които по 4 седмици, 56% от пациентите на имиквимод съобщават поне един страничен ефект. Най-често съобщаваните нежелани ефекти при тези проучвания, за които се счита, че е вероятно или възможно да бъдат свързани с имиквимод крем, са реакции на мястото на приложение (22% от лекуваните с имиквимод пациенти). Лекуваните с имиквимод пациенти съобщават някои системни нежелани реакции, в това число миалгия (2%).

По-надолу са представени съобщените от пациентите нежелани реакции от 252 пациента, лекувани с имиквимод крем в плацебо контролирани клинични проучвания фаза III върху актинични кератози. Смята се, че е възможно тези нежелани ефекти да са поне причинно свързани с лечението с имиквимод.

##### б) **Таблично представяне на страничните ефекти:**

Реакциите се определят по честота като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ). Тук не са представени по-ниските честоти от клиничните проучвания.



	<b>Външни генитални брадавици (3 пъти седмично, 16 седмици) N = 2292</b>	<b>Повърхностни базалноклетъчни и карциноми (5 пъти седмично, 6 седмици) N = 185</b>	<b>Актинични кератози (3 пъти седмично, 4 или 8 седмици) N = 252</b>
<b>Инфекции и инфестации:</b>			
Инфекция	Чести	Чести	Нечести
Пустули		Чести	Нечести
Херпес симплекс	Нечести		
Генитална кандидоза	Нечести		
Вагинит	Нечести		
Бактериална инфекция	Нечести		
Гъбична инфекция	Нечести		
Инфекция на горните дихателни пътища	Нечести		
Вулвит	Нечести		
Ринит			Нечести
Грип			Нечести
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система:</b>			
Лимфаденопатия	Нечести	Чести	Нечести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето:</b>			
Анорексия	Нечести		Чести
<b>Психични нарушения:</b>			
Безсъние	Нечести		
Депресия	Нечести		Нечести
Раздразнителност		Нечести	
<b>Нарушения на нервната система:</b>			
Главоболие	Чести		Чести
Парестезия	Нечести		
Замайване	Нечести		
Мигрена	Нечести		
Сомнолентност	Нечести		
<b>Нарушения на очите</b>			
Дразнене на конюнктивата			Нечести
Оток на клепача			Нечести
<b>Нарушения на ухото и лабиринта:</b>			
Шум в ушите	Нечести		
<b>Съдови нарушения:</b>			
Зачервяване	Нечести		
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</b>			
Фарингит	Нечести		
Ринит	Нечести		
Назална конгестия			Нечести
Фаринго-ларингеална болка			Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения:</b>			
Гадене	Чести	Нечести	Чести
Болка в корема	Нечести		
Диария	Нечести		Нечести
Повръщане	Нечести		

Нарушения на ректума	Нечести		
Ректални тенезми	Нечести		
Сухота в устата		Нечести	
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</b>			
Сърбеж	Нечести		
Дерматит	Нечести	Нечести	
Фоликулит	Нечести		
Еритематозен обрив	Нечести		
Екзема	Нечести		
Обрив	Нечести		
Засилено потене	Нечести		
Уртикария	Нечести		
Актинична кератоза			Нечести
Еритема			Нечести
Оток на лицето			Нечести
Язва на кожата			Нечести
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</b>			
Миалгия	Чести		Чести
Артралгия	Нечести		Чести
Болка в гърба	Нечести	Чести	
Болка в крайниците			Нечести
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</b>			
Дизурия	Нечести		
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</b>			
Генитална болка при мъже	Нечести		
Нарушения на пениса	Нечести		
Диспареуния	Нечести		
Еректилна дисфункция	Нечести		
Утеровагинален пролапс	Нечести		
Вагинална болка	Нечести		
Атрофичен вагинит	Нечести		
Нарушения на вулвата	Нечести		
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</b>			
Сърбеж на мястото на приложение	Много чести	Много чести	Много чести
Болка на мястото на приложение	Много чести	Чести	Чести
Парене на мястото на приложение	Чести	Чести	Чести
Дразнене на мястото на приложение	Чести	Чести	Чести
Еритем на мястото на приложение		Чести	Чести
Реакция на мястото на приложение			Чести
Кървене на мястото на приложение		Чести	Нечести
Папули на мястото на приложение		Чести	Нечести
Парестезии на мястото на приложение		Чести	Нечести
Обрив на мястото на приложение		Чести	
Умора	Чести		Чести
Повишена температура	Нечести		Нечести
Грипоподобно заболяване	Нечести	Нечести	

Болка	Нечести		
Астения	Нечести		Нечести
Общо неразположение	Нечести		
Втрисане	Нечести		Нечести
Дерматит на мястото на приложение			Нечести
Секреция на мястото на приложение		Нечести	Нечести
Хиперестезия на мястото на приложение			Нечести
Възпаление на мястото на приложение		Нечести	
Оток на мястото на приложение		Нечести	Нечести
Образуване на струпеи на мястото на приложение		Нечести	Нечести
Белег на мястото на приложение			Нечести
Увреждане на кожата на мястото на приложение		Нечести	
Оток на мястото на приложение		Нечести	Нечести
Язва на мястото на приложение			Нечести
Везикули на мястото на приложение		Нечести	Нечести
Затопяне на мястото на приложение			Нечести
Летаргия		Нечести	
Дискомфорт			Нечести
Възпаление			Нечести

в) Често възникващи странични ефекти:

Външни генитални брадавици:

На изследователите при плацебо контролирани проучвания е възложено да оценят задължително отбелязваните в протокола клинични признаци (кожни реакции). Тези оценки на задължително отбелязваните в протокола клинични признаци показват, че локалните кожни реакции, в това число еритем (61%), ерозия (30%), ексфолиация/лющене/образуване на струпеи (23%) и оток (14%), са чести при тези плацебо контролирани клинични проучвания с имиквимод крем, прилаган три пъти седмично (вж точка 4.4). Локалните кожни реакции, като еритем, вероятно са последици на фармакологичните ефекти на имиквимод крем.

При плацебо контролираните проучвания се съобщават и кожни реакции, отдалечени от мястото на приложение, предимно еритем (44%). Тези реакции са в участъци без брадавици, които може да са били в контакт с имиквимод крем. Повечето кожни реакции са леки до умерени по тежест и отзвучават в рамките на 2 седмици след спиране на лечението. В някои случаи, обаче, тези реакции са тежки, изискващи лечение и/или водещи до нетрудоспособност. В много редки случаи, тежките реакции в областта на уретралния меатус са довели до дизурия при жени (вж. точка 4.4).

Повърхностен базалноклетъчен карцином:

На изследователите при плацебо контролираните проучвания е възложено да оценят задължително отбелязваните в протокола клинични признаци (кожни реакции). Тези оценки на задължително отбелязваните в протокола клинични признаци показват, че тежкят еритем (31%), тежките ерозии (13%) и тежките струпеи и крусти (19%) са много чести при

проучванията с имиквимод крем, прилаган 5 пъти седмично. Локалните кожни реакции, като еритем, вероятно са продължение на фармакологичните ефекти на имиквимод крем.

По време на лечението с имиквимод са наблюдавани кожни инфекции. Въпреки че не е имало сериозни последици, възможността за развитие на инфекция при нарушена кожа винаги трябва да се има предвид.

#### Актинична кератоза

При клинични проучвания с имиквимод крем 3 пъти седмично за 4 или 8 седмици, най-често възникващите реакции на мястото на приложение са сърбеж в таргетната зона (14%) и парене в таргетната зона (5%). Тежкият еритем (24%) и тежките струпеи и крусти (20%) са много чести. Локалните кожни реакции, като еритем, вероятно са продължение на фармакологичните ефекти на имиквимод крем. Вижте 4.2 и 4.4 за информацията относно периодите на почивка.

По време на лечението с имиквимод са наблюдавани кожни инфекции. Въпреки че не е имало сериозни последици, възможността за развитие на инфекция при нарушена кожа винаги трябва да се има предвид.

#### г) Странични реакции, които се отнасят за всички показания:

Получени са съобщения за локализирани хипопигментации и хиперпигментации след употребата на имиквимод крем. Информацията от контролните прегледи предполага, че тези промени в цвета на кожата могат да останат постоянни при някои пациенти. В резултат от проследяване на 162 пациенти 5 години след лечението на малки пБККи, леки хипопигментации се установяват при 37% от пациентите, а умерени хипопигментации при 6%. При 56% от пациентите не е установена хипопигментация. Няма съобщения за случаи на хиперпигментация.

Клиничните проучвания, които изследват употребата на имиквимод в лечението на актиничните кератози, показват 0,4% (5/1 214) честота на алоpecia на мястото на приложение или около него. Получени са постмаркетингови съобщения за съмнение за алоpecia, възникваща по време на лечението на повърхностни базалноклетъчни карциноми и външни генитални брадавици.

При клинични проучвания е наблюдавано намаляване на хемоглобина, на броя на белите кръвни клетки, на абсолютните неутрофили и тромбоцитите. При пациенти с нормален хематологичен резерв, това намаляване не се смята за клинично значимо. Пациенти с намален хематологичен резерв не са изследвани в клинични проучвания. От постмаркетинговия опит има съобщения за намаляване на хематологичните параметри, налагащо клинична намеса. Има постмаркетингови съобщения за повишени стойности на чернодробните ензими.

Получавани са редки съобщения за обостряне на автоимунни заболявания.

От клиничните проучвания има съобщения за кожни лекарствени реакции, отдалечени от мястото на приложение, в това число еритема мултиформе (по-малко от 1/1 000). Съобщаваните реакции от постмаркетинговия опит включват еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и кожен лупус еритематозус.

#### д) Педиатрична популация

Имиквимод е изследван при контролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти (вж. точки 4.2 и 5.1). Няма данни за системни реакции. Реакции на мястото на приложение се проявяват по-често след имиквимод, отколкото след плацебо, но честотата и интензивността на тези реакции не са по-различни от тези на реакциите, които се наблюдават при одобрените

показания при възрастни. Няма данни за сериозни нежелани реакции, причинени от имиквимод при педиатрични пациенти.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V\\*](#).

## 4.9 Предозиране

Когато се прилага локално е малко вероятно системно предозиране с имиквимод крем поради минималната перкутанна абсорбция. Проучванията при зайци показват, че кожната летална доза е по-голяма от 5 g/kg. Продължителното кожно предозиране с имиквимод крем би могло да доведе до тежки кожни реакции.

Като последица от инцидентно поглъщане могат да се появят гадене, повръщане, главоболие, миалгия и треска след единична доза от 200 mg имиквимод, което отговаря на съдържанието на приблизително 16 сашета. Най-сериозният клиничен нежелан ефект, съобщен след многократни перорални дози от  $\geq 200$  mg е хипотония, която отзвучава след перорално или интравенозно прилагане на течности.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства:

Фармакотерапевтична група: Химиотерапевтици за локална употреба, антивирусни: АТС код: D06BB10.

Имиквимод е имуномодулятор. Проучвания върху насищане на свързването предполагат, че отговарящите имунни клетки имат мембранен рецептор за имиквимод. Имиквимод не притежава директна антивирусна активност. При животински модели, имиквимод е ефективен срещу вирусни инфекции и действа като антитуморен агент, главно посредством индукция на интерферон алфа и други цитокини. Индукцията на интерферон алфа и други цитокини след приложение на имиквимод крем върху тъканта на генитални брадавици е доказана и при клинични проучвания.

Повишаването на системните нива на интерферон алфа и други цитокини след локално приложение на имиквимод е доказано във фармакокинетично проучване.

#### Външни генитални брадавици:

##### Клинична ефикасност

Резултатите от 3 основни проучвания фаза III за ефикасност показват, че лечението с имиквимод в продължение на шестнадесет седмици е значително по-ефективно от лечението с плацебо, измерено по пълното изчистване на третираните брадавици.

При 119 пациентки, лекувани с имиквимод, комбинираната степен на пълно изчистване е 60%, в сравнение с 20% при 105 пациентки, лекувани с плацебо (95%CI за разликата в процентите: 20% до 61% ,  $p < 0,001$ ). При пациентките на имиквимод, при които е постигнато пълно изчистване на брадавиците, медианното време на изчистване е 8 седмици.

При 157 пациенти мъже, лекувани с имиквимод, комбинираната степен на пълно изчистване е 23%, в сравнение с 5% при 161 пациенти, лекувани с плацебо (95%CI за разликата в

процентите: 3% до 36% ,  $p < 0.001$ ). При пациентите на имиквимод, при които е постигнато пълно изчистване на брадавиците, медианното време на изчистване е 12 седмици.

#### Повърхностен базалноклетъчен карцином:

Клинична ефикасност:

Ефикасността на имиквимод, прилаган 5 пъти седмично за 6 седмици, е изследвана в две двойно-слепи, плацебо контролирани клинични проучвания. Прицелните тумори са хистологично доказани единични първични повърхностни базалноклетъчни карциноми с минимален размер от 0,5 cm<sup>2</sup> и максимален диаметър 2 cm. Изключени са туморите, разположени в рамките на 1 cm от очите, носа, устата, ушите или линията на косата. При сборен анализ на тези две проучвания, хистологично изчистване е отбелязано при 82% (152/185) от пациентите. При включване и на клинична оценка, прецененото по тази съставна крайна точка изчистване е отбелязано при 75% (139/185) от пациентите. Тези резултати са статистически значими ( $p < 0.001$ ) при сравнение с групата на плацебо, съответно 3% (6/179) и 2% (3/179). Има значима връзка между интензивността на локалните кожни реакции (например еритем), наблюдавани по време на периода на лечение, и пълното изчистване на базалноклетъчния карцином.

Петгодишните данни от дългосрочно, отворено, неконтролирано проучване показват, че приблизително 77.9% [95% CI (71.9%, 83.8%)] от всички пациенти, които са лекувани в началото на заболяването, са се изчистили клинично и са останали чисти 60 месеца.

#### Актинична кератоза:

Клинична ефикасност:

Ефикасността на имиквимод, прилаган 3 пъти седмично в един или два курса от 4 седмици, разделени от 4-седмичен период без лечение, е проучена в две двойно-слепи, плацебо контролирани клинични проучвания. Пациентите са имали клинично типични, видими, обособени лезии на АК, без хиперкератоза и без хипертрофия, върху голия участък на скалпа или лицето, в рамките на 25 cm<sup>2</sup> от мястото на приложение. Лекувани са 4-8 лезии на АК. Процентът на пълното изчистване (имиквимод минус плацебо) за комбинираните проучвания е 46,1% (CI 39,0%, 53,1%).

Едногодишните данни от две комбинирани обсервационни проучвания показват 27% честота на рецидивите (35/128 пациенти) при пациентите, които са били клинично чисти след един или два курса на лечение. Честотата на рецидивите при единичните лезии е 5,6% (41/737). Съответните честоти на рецидивите за плацебо са 47% (8/17 пациенти) и 7,5% (6/80 лезии).

Две отворени, рандомизирани, контролирани клинични проучвания сравняват дългосрочните ефекти на имиквимод с тези на диклофенак за локално приложение при пациенти с актинични кератози по отношение на риска от прогресия *in situ* или инвазивен плоскоклетъчен карцином (ПКК). Лечението е проведено съобразно официалните препоръки. Ако третираният АК участък не е напълно изчистен от лезии, допълнителни цикли на лечение са могли да бъдат започнати. Всички пациенти са проследявани до оттеглянето им или до 3 години след рандомизирането. Резултатите са получени от мета-анализ на двете проучвания.

В проучванията са включени общо 482 пациенти, от тях 481 са подложени на лечение в рамките на проучването, като 243 пациенти са лекувани с имиквимод и 238 пациенти – с локален диклофенак. Третираният АК участък се намира на оплешивяващ скалп или лице с прилежаща площ от около 40 cm<sup>2</sup> за двете терапевтични групи, с изяви средно 7 клинично типични лезии на АК на изходното ниво. Налице е клиничен опит при 90 пациенти, на които са приложени 3 или повече цикъла на лечение с имиквимод, 80 пациенти са подложени на 5 или повече курса на лечение с имиквимод за 3-годишния период на проучването.

По отношение на първичната крайна точка, определена като хистологична прогресия, общо при 13 от 242 пациенти (5,4%) в групата на имиквимод и при 26 от 237 пациенти (11,0%) в групата на диклофенак е установена хистологична прогресия към *in situ* или инвазивен ПКК в рамките на 3 години, с разлика от -5,6% (95% CI: -10,7% до -0,7%). От тях при 4 от 242 пациенти (1,7%) на имиквимод и при 7 от 237 пациенти (3,0%) в групата на диклофенак е установена хистологична прогресия до инвазивен ПКК в рамките на 3-годишния период.

Общо 126 от 242 пациенти, лекувани с имиквимод (52,1%) и 84 от 237 пациенти, лекувани с локален диклофенак (35,4%) са показали пълно клинично изчистване на третирания АК участък на 20-та седмица (т.е. около 8 седмици след края на първоначалния цикъл лечение); с разлика от 16,6% (95% CI: 7,7% до 25,1%). При пациентите с пълно клинично изчистване на третирания АК участък е оценен рискът от рецидиви на лезии на АК. Пациент с рецидив при тези проучвания се счита всеки, при който се наблюдава поне една АК лезия в напълно изчистен участък, при което рецидивиращата лезия може да е със същата локализация както преди изчистването или новоидентифицирана лезия навсякъде в третирания АК участък. Рискът за рецидив на АК лезии в третирания участък (както е определено по-горе) е 39,7% (50 от 126 пациенти) до 12-ия месец за пациенти, лекувани с имиквимод, в сравнение с 50,0% (42 от 84 пациенти) при пациенти, лекувани с локален диклофенак, при разлика от -10,3% (95% CI: -23,6% до 3,3%); и 66,7% (84 от 126 пациенти) при лекуваните с имиквимод в сравнение с 73,8% (62 от 84 пациенти) за тези с локален диклофенак до 36-ия месец, при разлика от -7.1% (95% CI: -19,0% до 5,7%).

Пациент с рецидивиращи лезии на АК (както е определено по-горе) в напълно изчистен участък е имал около 80% вероятност да се изчисти напълно отново след допълнителен цикъл на лечение с имиквимод, в сравнение с вероятност от около 50% при повторно лечение с локален диклофенак.

### Педиатрична популация:

Одобрените показания: генитални брадавици, актинична кератоза и повърхностен базалноклетъчен карцином обикновено не се наблюдават при педиатричната популация и не са проучвани.

Aldara крем е оценен при четири рандомизирани, плацебо контролирани, двойно-слепи изпитвания при деца на възраст от 2 до 15 години с молускум контагиозум (имиквимод n=576, плацебо n=313). Тези изпитвания не са показали ефикасност на имиквимод при нито една от изследваните схеми на прилагане (3x/седмично за  $\leq 16$  седмици и 7x/седмично за  $\leq 8$  седмици).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Външни генитални брадавици, повърхностен базалноклетъчен карцином и актинични кератози:

По-малко от 0,9% от локално приложената единична доза радиомаркиран имиквимод се абсорбира през кожата при хора. Малкото количество от лекарството, абсорбирано в системното кръвообращение, се отделя веднага чрез урината и фекалиите при средно съотношение приблизително 3 към 1. След единични или многократни локални дози в серума не се откриват измерими нива ( $>5$  ng/ml) на лекарството.

Системната експозиция (перкутанната пенетрация) се изчислява по намерения въглерод-14 от [14C] имиквимод в урината и фекалиите.

При приложение 3 пъти седмично за 16 седмици е наблюдавана минимална системна абсорбция на имиквимод 5% крем през кожата на 58 пациенти с актинична кератоза. При това проучване степента на перкутанната абсорбция не се променя значително между първата и последната дози. Пиковите серумни концентрации на лекарството в края на 16-та седмица са наблюдавани между 9-тия и 12-тия час и са, съответно, 0,1, 0,2, и 1,6 ng/ml при прилагане върху лицето (12,5 mg, 1 саше за еднократна употреба), скалпа (25 mg, 2 сашета) и ръцете от китката

надолу/от китката до рамото (75 mg, 6 сашета). Повърхността на третирания участък не е проследена при групите на скалпа и ръцете от китката надолу/от китката до рамото. Не е наблюдавана пропорционалност на дозата. Изчислен е привидният полуживот, който е приблизително 10 пъти по-дълъг от 2-часовия полуживот, наблюдаван след подкожно приложение при предишно проучване, което предполага удължено задържане на лекарството в кожата. При тези пациенти на 16-та седмица в урината се открива по-малко от 0,6% от приложената доза.

#### Педиатрична популация

Изследвани са фармакокинетичните свойства на имиквимод след еднократно и многократно локално приложение при педиатрични пациенти с молускум контагиозум (МК). Данните за системна експозиция показват, че степента на абсорбция на имиквимод след локално приложение върху МК кожни лезии при педиатрични пациенти на възраст между 6-12 години е ниска и сравнима с тази, наблюдавана при здрави възрастни и при възрастни с актинична кератоза или повърхностен базалноклетъчен карцином. При по-малки деца на възраст между 2-5 години абсорбцията определена въз основа на стойностите на  $C_{max}$ , е по-висока отколкото при възрастни.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Въз основа на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, мутагенност и тератогенност, неклиничните данни не показват особен риск за хора.

При четиримесечно проучване за кожна токсичност при плъхове са наблюдавани значително намаляване на телесното тегло и увеличение на слезката при 0,5 и 2,5 mg/kg; при четиримесечно проучване за кожна токсичност при мишки не са наблюдавани подобни ефекти. И при двата вида е наблюдавано локално кожно дразнене, особено при по-високи дози.

При двегодишно проучване за карциногенност при мишки, кожното приложение три дни седмично не е предизвикало развитието на тумори в мястото на приложението. Но заболяемостта от хепатоцелуларни тумори при третираните животни е по-голяма, отколкото при контролите. Не е известно по какъв механизъм става това, но тъй като при хората имиквимод има ниска системна абсорбция през кожата и не е мутагенен, вероятно рискът от системна експозиция е нисък. Освен това, при 2-годишно проучване за карциногенност при перорално приложение при плъхове не са наблюдавани тумори в определен участък.

Имиквимод крем е оценен в биоанализ за фотокарциногенност при мишки албиноси без козина, излагани на изкуствена слънчева ултравиолетова радиация (УВР). На животните е прилаган имиквимод крем три пъти седмично и са облъчвани 5 дни седмично за период от 40 седмици. Мишките са наблюдавани още 12 седмици или общо 52 седмици. Туморите са се появили по-рано и в по-голям брой в групата от мишки, при която е прилаган плацебо крема, в сравнение с контролната група, при ниска УВР. Не е известно какво значение има това за хората. Локалното приложение на имиквимод крем в каквато и да е доза не води до нарастване на туморите, в сравнение с групата на плацебо крем.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

изостеаринова киселина  
бензилов алкохол  
цетилов алкохол  
стеарилов алкохол  
бял мек парафин  
полисорбат 60  
сорбитанов стеарат



глицерол  
метил хидроксибензоат (E218)  
пропил хидроксибензоат (E216)  
ксантанова гума  
пречистена вода.

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

2 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява при температура над 25°C.  
Веднъж отворени, сашетата не трябва да се използват повторно.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кутии с 12 или 24 сашета за еднократна употреба от полиестер/алуминиево фолио, съдържащи 250 mg крем. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/080/001-002

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 септември 1998 г.  
Дата на последно подновяване: 03 септември 2008 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен за освобождаване на партидите

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани Доклади за Безопасност (ПДБ)**

Изискването за подаване на ПДБ за този лекарствен продукт са, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за Управление на Риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

## ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aldara 5% крем  
имиквимод

### 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяко саше съдържа 12,5 mg имиквимод в 250 mg крем (5 %).  
100 mg крем съдържат 5 mg имиквимод

### 3. СПИСЪК С ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: изостеаринова киселина, бензилов алкохол, цетилов алкохол, стеарилов алкохол, бял мек парафин, полисорбат 60, сорбитанов стеарат, глицерол, метил хидроксibenзоат (E218), пропил хидроксibenзоат (E216), ксантанова гума, пречистена вода.

За допълнителна информация, вижте листовката.

### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Крем  
12 сашета. Всяко саше съдържа 250 mg крем.  
24 сашета. Всяко саше съдържа 250 mg крем.

### 5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.  
Прилагане върху кожата.

### 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

### 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократна употреба. След употреба изхвърлете останалия в опаковката крем.

### 8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/080/001 12 сашета  
EU/1/98/080/002 24 сашета

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aldara

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

2D баркод с уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ  
ОПАКОВКИ  
ТЕКСТ ВЪРХУ САШЕТО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aldara 5% крем  
имиквимод  
Прилагане върху кожата

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

250 mg крем

**6. ДРУГО**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Aldara 5% крем (Имиквимод) imiquimod

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовката. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Aldara крем и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aldara крем
3. Как да използвате Aldara крем
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранение на Aldara крем
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Aldara крем и за какво се използва

Aldara крем може да се използва при три различни заболявания. Вашият лекар може да предпише Aldara крем за лечението на:

- Брадавици (condylomata acuminata) по повърхността на гениталиите (половите органи) и около ануса (края на правото черво).
- Повърхностен базалноклетъчен карцином.  
Това е честа, бавно нарастваща форма на кожен рак с много малка вероятност за разпространение към другите части на тялото. Той обикновено се появява при хора в средна и напреднала възраст, особено при тези със светла кожа, и се причинява от прекомерно излагане на слънце. Ако остане нелекуван, базалноклетъчният карцином може да доведе до обезобразяване, особено на лицето – поради това ранното разпознаване и лечение са важни.
- Актинична кератоза  
Актиничните кератози са груби участъци от кожата, срещащи се при хора, които през живота си са се излагали много на слънце. Някои са с цвета на кожата, други са сивкави, розови, червени или кафяви. Те могат да бъдат плоски и люспести, или изпъкнали, грапави, твърди и подобни на брадавици. Aldara трябва да се използва само при плоски актинични кератози по лицето и скалпа при пациенти със здрава имунна система, когато Вашият лекар е решил, че Aldara е най- подходящото лекарство за Вас .

Aldara крем помага на имунната Ви система да произвежда естествени вещества, които подпомагат борбата с базалноклетъчния карцином, актиничната кератоза или вирусите, които причиняват брадавиците.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Aldara крем

### Не използвайте Aldara крем

- ако сте алергични към имиквимод или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Aldara крем:

- Ако някога сте използвали Aldara крем или други подобни препарати, информирайте Вашия лекар преди да започнете лечението.
- Ако страдате от автоимунни заболявания
- Ако сте имали трансплантация на орган
- Не използвайте Aldara крем, докато мястото за третиране не заздравее след предишно приложение на лекарство или хирургично лечение.
- Избягвайте контакт с очите, устните и ноздрите. При случаен контакт, отстранете крема, като го изплакнете с вода.
- Не прилагайте крема вътрешно.
- Не използвайте повече крем, отколкото е препоръчал Вашият лекар.
- След като сте приложили Aldara крем, не покривайте третирания участък с бинтове или други превръзки.
- Ако започнете да усещате твърде голям дискомфорт на мястото на приложение, измийте крема с мек сапун и вода. Веднага след като проблемът отзвучи, можете да започнете да прилагате крема отново.
- Кажете на Вашия лекар, ако имате отклонения в кръвната картина.

Поради начина на действие на Aldara е възможно кремът да влоши съществуващо възпаление на мястото на приложение.

- Ако провеждате лечение за генитални брадавици, следвайте тези допълнителни предпазни мерки:

Мъжете с брадавици под препуциума всеки ден трябва да издърпват назад препуциума и да измиват участъка под него. Ако не се измива ежедневно, има по-голяма вероятност в препуциума да се появят признаци на напрежение, подуване и протриване на кожата, което да доведе до затруднено издърпване обратно в нормалното му положение. Ако се появят такива симптоми, спрете веднага лечението и се свържете с Вашия лекар.

Ако имате отворени наранявания: не започвайте да използвате Aldara крем, докато нараняванията не заздравеят.

Ако имате вътрешни брадавици: не прилагайте Aldara крем в уретрата (отвора, през който минава урината), вагината (родилния канал), шийката (вътрешен женски орган) или вътре в ануса (в правото черво).

Не провеждайте повече от един курс на лечение с това лекарство, ако имате проблеми с имунната система в резултат на заболяване или поради лекарствата, които вече приемате. Ако смятате, че това се отнася за Вас се посъветвайте с Вашия лекар.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте HIV позитивни, тъй като Aldara крем не е показал същата ефективност при HIV позитивни пациенти. Ако решите да имате полови контакти, докато все още имате брадавици, прилагайте Aldara крем след, а не преди полов акт. Aldara крем може да отслаби кондомите и диафрагмите, поради това кремът не трябва да остава по време на половия акт. Помнете, че Aldara крем

не предпазва срещу предаването на HIV или други заболявания, предавани по полов път.

- Ако провеждате лечение за базалноклетъчен карцином или актинична кератоза, следвайте тези допълнителни предпазни мерки:

По време на лечението с Aldara крем не използвайте соларни лампи и легла, и избягвайте колкото е възможно повече слънчевата светлина. Когато сте навън, носете защитно облекло и шапки с широка периферия.

По време на лечението с Aldara крем и докато заздравее, има вероятност мястото на приложение да изглежда значително по-различно от нормалната кожа.

### **Деца и юноши**

Не се препоръчва употребата при деца и юноши.

### **Други лекарства и Aldara крем**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не са известни лекарства, които да са несъвместими с Aldara крем.

### **Бременност и кърмене**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Трябва да информирате Вашия лекар, ако сте бременна или възнамерявате да забременеете. Вашият лекар ще обсъди рисковете и ползите от употребата на Aldara крем по време на бременността. Проучвания при животни не са показали директни или индиректни вредни ефекти при бременност.

Не кърмете детето си по време на лечението с Aldara крем, тъй като не е известно дали имиквимод се отделя в човешкото мляко.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

### **Aldara крем съдържа метил хидроксibenзоат, пропилен хидроксibenзоат, цетилов алкохол, стеарилов алкохол и бензилов алкохол.**

Метил хидроксibenзоатът (E218) и пропилен хидроксibenзоатът (E216) могат да причинят алергични реакции (възможно е да са от забавен тип). Цетиловият алкохол и стеариловият алкохол могат да причинят локални кожни реакции (например контактен дерматит).

Това лекарство съдържа 5 mg бензилов алкохол във всяко саше. Бензиловият алкохол може да причини леко локално дразнене.

## **3. Как да използвате Aldara крем**

### **Употреба при деца и юноши**

Не се препоръчва употребата при деца и юноши.

### **Възрастни**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Измивайте ръцете си внимателно преди и след нанасяне на крема. След като сте приложили Aldara крем, не покривайте третирания участък с бинтове или други превръзки. Отваряйте ново саше всеки път, когато използвате крема. Изхвърляйте останалия в сашето крем след употреба. Не пазете отвореното саше за употреба на следваща дата.

Честотата и продължителността на лечението са различни за гениталните брадавици, базалноклетъчния карцином и актиничната кератоза (вижте специфичните инструкции за всяко показание).



- **Ако провеждате лечение за генитални брадавици:**

Инструкции за приложение – (понеделник, сряда и петък)

1. Преди да си легнете, измийте ръцете си и мястото на приложение с мек сапун и вода. Подсушете старателно.
2. Отворете ново саше и изстискайте от крема върху края на пръста си.
3. Намажете чистия, подсушен участък с брадавици с тънък слой Aldara крем и втривайте леко в кожата, докато кремът попие.
4. След нанасянето на крема, изхвърлете отвореното саше и измийте ръцете си със сапун и вода.
5. Оставете Aldara крем върху брадавиците в продължение на 6 до 10 часа. През това време не вземайте душ или вана.
6. След 6 до 10 часа измийте мястото, където е приложен Aldara крем, с мек сапун и вода.

Прилагайте Aldara крем 3 пъти седмично. Например, прилагайте крема в понеделник, сряда и петък. Едно саше съдържа достатъчно крем за да покрие участък с брадавици от 20 cm<sup>2</sup> (приблизително 3 квадратни инча).

Мъжете с брадавици под препуциума всеки ден трябва да издърпват препуциума назад и да измиват участъка под него (вижте точка 2 Предупреждения и предпазни мерки).

Продължете да използвате Aldara крем според инструкциите, докато брадавиците изчезнат напълно (половината от жените, които се изчистват, го постигат в рамките на 8 седмици, половината от мъжете, които се изчистват, го постигат в рамките на 12 седмици, но при някои пациенти брадавиците могат да се изчистят още през първите 4 седмици).

Не използвайте Aldara крем повече от 16 седмици в лечението на всеки епизод от брадавици.

Ако имате впечатлението, че ефектът от Aldara крем е твърде силен или твърде слаб, кажете на Вашия лекар или фармацевт.

- **Ако провеждате лечение за базалноклетъчен карцином**

Инструкции за приложение – (понеделник, вторник, сряда, четвъртък и петък)

1. Преди да си легнете, измийте ръцете си и мястото на приложение с мек сапун и вода. Подсушете старателно.
2. Отворете ново саше и изстискайте от крема върху края на пръста си.
3. Намажете засегнатия участък и 1 cm около него с Aldara крем. Втривайте леко в кожата, докато кремът попие.
4. След нанасянето на крема, изхвърлете отвореното саше. Измийте ръцете си със сапун и вода.
5. Оставете Aldara крем върху кожата в продължение на около 8 часа. През това време не си вземайте душ или вана.
6. След около 8 часа измийте мястото, където е приложен Aldara крем, с мек сапун и вода.

Използвайте достатъчно Aldara крем, за да покриете мястото на приложение и 1 cm около него всеки ден в продължение на 5 последователни дни всяка седмица за период от 6 седмици. Например, използвайте крема от понеделник до петък. Не използвайте крема в събота и неделя.

- **Ако провеждате лечение за актинична кератоза**

Инструкции за приложение – (понеделник, сряда и петък)

1. Преди да си легнете, измийте ръцете си и мястото на приложение с мек сапун и вода. Подсушете старателно.
2. Отворете ново саше и изстискайте от крема върху края на пръста си.
3. Намажете с крема засегнатия участък. Втривайте леко в кожата, докато кремът попие.
4. След нанасянето на крема, изхвърлете отвореното саше. Измийте ръцете си със сапун и вода.
5. Оставете Aldara крем върху кожата в продължение на около 8 часа. През това време не си вземайте душ или вана.
6. След около 8 часа измийте мястото, където е приложен Aldara крем, с мек сапун и вода.

Прилагайте Aldara крем 3 пъти седмично. Например, прилагайте крема в понеделник, сряда и петък. Едно саше съдържа достатъчно крем за да покрие участък от 25 cm<sup>2</sup> Лечението продължава четири седмици. Четири седмици след приключването на това първо лечение, лекарят ще прегледа кожата Ви. Ако не всички увредени участъци са изчезнали, може да се наложи допълнително четириседмично лечение.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Aldara крем**

Измийте крема с мек сапун и вода. Когато кожната реакция отзвучи, можете да продължите лечението.

Ако случайно погълнете Aldara крем, моля свържете се с Вашия лекар.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Aldara крем**

Ако пропуснете доза, нанесете крема веднага щом се сетите и след това продължете по обичайната схема. Не използвайте крема повече от веднъж дневно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва:

- Много чести нежелани реакции (които могат да се проявят при повече от 1 на 10 пациенти)
- Чести нежелани реакции (които могат да се проявят при по-малко от 1 на 10 пациенти)
- Нечести нежелани реакции (които могат да се проявят при по-малко от 1 на 100 пациенти)
- Редки нежелани реакции (които могат да се проявят при по-малко от 1 от 1 000 пациенти)
- Много редки нежелани реакции (които могат да се проявят при по-малко от 1 от 10 000 пациенти)

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщете на Вашия лекар или фармацевт, колкото е възможно по-скоро, ако се почувствате недобре, докато използвате Aldara крем.

Някои пациенти получават промяна в цвета на кожата в участъка, където се прилага Aldara крем. Въпреки че тези промени имат склонност да отзвучават с времето, при някои пациенти могат да останат постоянни.

Ако кожата Ви реагира зле при употребата на Aldara крем, спрете да нанасяте крема, измийте мястото с мек сапун и вода и се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

При някои индивиди се отбелязва намаляване на броя на кръвните клетки. Намаляването на броя на кръвните клетки може да Ви направи по-податливи на инфекции, да улесни посиняването при контузии или да причини умора. Ако забележите някои от тези симптоми, съобщете на Вашия лекар.

Някои пациенти, които страдат от автоимунни заболявания, могат да получат влошаване на състоянието си. Ако забележите някаква промяна по време на лечението със Aldara, кажете на Вашия лекар.

Рядко се съобщават сериозни кожни реакции. Ако получите кожни увреждания или петна върху кожата, които започват като малки червени участъци и прогресират до вид, подобен на малки мишени, с възможни симптоми като сърбеж, треска, общо неразположение, болезнени стави, зрителни проблеми, парене, болка или сърбеж в очите и разраняване в устата, спрете да използвате Aldara крем и веднага съобщете на Вашия лекар.

Малък брой пациенти получават косопад на мястото на приложение или в околната област.

● Ако провеждате лечение за генитални брадавици:

Много от нежеланите ефекти на Aldara крем се дължат на неговото локално действие върху кожата.

**Много честите** ефекти включват зачервяване (61% от пациентите), протриване на кожата (30% от пациентите), лющене и подуване. Може да се появят и втвърдяване под кожата, малки отворени наранявания, крусти, които се образуват при заздравяването, а също и малки мехурчета под кожата. Може да усещате и сърбеж (32% от пациентите), чувство за парене (26% от пациентите) или болка на местата, където сте прилагали Aldara крем (8% от пациентите). Повечето от тези кожни реакции са леки и кожата ще се върне към нормалното си състояние в рамките на около 2 седмици след спирането на лечението.

**Често** някои пациенти (4% или по-малко) получават главоболие, нечесто треска и грипоподобни симптоми като болки в ставите и мускулите; пролапс на матката; болка при полово сношение при жени; затруднена ерекция; засилено потене; гадене; стомашно-чревни симптоми; пищене в ушите; зачервяване; уморяемост; замайване; мигрена; изтръпване; безсъние; депресия; загуба на апетит; подути жлези; бактериални, вирусни и гъбични инфекции (например, херпес симплекс); вагинални инфекции, включително кандидоза; кашлица и хрема със зачервено гърло.

**Много рядко** възникват тежки и болезнени реакции, особено когато се използва повече крем, отколкото е препоръчано. Болезнените кожни реакции на входа на вагината много рядко затрудняват преминаването на урината при някои жени. Ако това се случи, трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

● Ако провеждате лечение за базалноклетъчен карцином:

Много от нежеланите ефекти на Aldara крем се дължат на неговото локално действие върху кожата. Локалните кожни реакции могат да бъдат знак, че лекарството действа както трябва.

**Много често** третираната кожа може леко да сърби.

**Честите** ефекти включват: изтръпване, малки подути участъци по кожата, болка, парене, дразнене, кървене, зачервяване или обрив.

Ако кожната реакция започне да създава твърде голямо неудобство по време на лечението, разговаряйте с Вашия лекар. Той/тя може да Ви посъветва да спрете да използвате Aldara крем за няколко дни (т.е., да направите кратка почивка от лечението).

Ако има гной (секрет) или други признаци на инфекция, обсъдете това с Вашия лекар. Освен реакциите на кожата, другите чести ефекти включват подути жлези и болка в гърба.

**Нечесто** при някои пациенти се появяват промени на мястото на приложението (секреция, възпаление, подуване, лющене, увреждане на кожата, мехури, дерматит) или раздразнителност, гадене, сухота в устата, грипоподобни симптоми и уморяемост.

- Ако провеждате лечение за актинична кератоза:

Много от нежеланите ефекти на Aldara крем се дължат на неговото локално действие върху кожата. Локалните кожни реакции могат да бъдат знак, че лекарството действа както трябва.

**Много често** третираната кожа може да леко да сърби.

**Честите** ефекти включват болка, парене, дразнене или зачервяване.

Ако кожната реакция започне да създава твърде голямо неудобство по време на лечението, разговаряйте с Вашия лекар. Той/тя може да Ви посъветва да спрете да използвате Aldara крем за няколко дни (т.е., да направите кратка почивка от лечението).

Ако има гной (секрет) или други признаци за инфекция, обсъдете това с Вашия лекар. Освен реакциите на кожата, другите чести ефекти включват главоболие, анорексия, гадене, болки в мускулите, болки в ставите и уморяемост.

**Нечесто** при някои пациенти се появяват промени на мястото на приложението (кървене, възпаление, секреция, чувствителност, подуване, малки подути участъци по кожата, изтръпване, лющене, образуване на белег, разязвяване или усещане за затопляне или дискомфорт) или възпаление на лигавицата на носа, запушен нос, грип или грипоподобни симптоми, депресия, дразнене на очите, подуване на клепачите, болка в гърлото, диария, актинична кератоза, зачервяване, подуване на лицето, язви, болка в крайниците, повишена температура, слабост или втрисане.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V\***. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Aldara крем**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 25°C.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след годен до:.

Веднъж отворени, сашетата не трябва да бъдат използвани повторно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.



## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Aldara**

- Активното вещество е имиквимод. Всяко саше съдържа 250 mg крем (100 mg крем съдържат 5 mg имиквимод).

Другите съставки са изостеаринова киселина, бензилов алкохол, цетилов алкохол, стеарилов алкохол, бял мек парафин, полисорбат 60, сорбитанов стеарат, глицерол, метил хидроксибензоат (E218), пропил хидроксибензоат (E216), ксантанова гума, пречистена вода (вж. още точка 2 “Aldara крем съдържа метил хидроксибензоат, пропил хидроксибензоат, цетилов алкохол, стеарилов алкохол и бензилов алкохол”).

### **Как изглежда Aldara и какво съдържа опаковката**

- Всяко саше с Aldara 5% крем съдържа 250 mg бял до светложълт крем.
- Всяка кутия съдържа 12 или 24 сашета за еднократна употреба от полиестер/алуминиево фолио. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ирландия

#### **Производител**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan EPD bvba/sprl  
Terhulpesteenweg, 6A  
B-1560 Hoeilaart  
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan EPD bvba/sprl  
Terhulpesteenweg, 6A  
B-1560 Hoeilaart  
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
1138 Budapest  
Váci út 150  
Tel: +36 1 465 2100

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited  
Upper Cross Road  
Marsa, MRS 1542  
Tel: +356 21 22 01 74

**Danmark**

Viatriis ApS  
Borupvang 1  
2750 Ballerup  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Liivalaia 13/15  
11018 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 210 010 0002

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: +34 900 102 712

**France**

Viatriis Médical  
1 bis place de la Défense – Tour Trinity  
92400 Courbevoie  
Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.  
Koranska 2  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 2350 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia

**Nederland**

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatriis AS  
Hagaløkkveien 26  
1383 Asker  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Guglgasse 15  
1110 Wien  
Tel: + 43 (0)1 86 390 0

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
ul. Postępu 21B  
02-676 Warszawa  
Tel: +48 22 546 6400

**Portugal**

Viatriis Healthcare, Lda.  
Av. D. João II,  
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4  
1990-095 Lisboa  
Tel: +351 214 127 200

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Tel.: +40372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: +386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Vaisalantie 2-84/Vaisalavägen 2-84  
02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 20 720 955

**Sverige**

Viatriis AB

Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano  
Tel: +39 0261246921

Box 23033  
104 35 Stockholm  
+46 (0) 8 630 19 00

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφ. Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
ΤΚ 2234, Λατσιά, Λευκωσία  
Τηλ.: +357 22207700

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Latvija**

Meda Pharma SIA  
101 Mūkusalas str.  
Rīga LV - 1004  
Tāl: +371 67616137

**Lietuva**

Meda Pharma SIA  
Žalgirio str. 90-100  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52051288

**Дата на последно преразглеждане на листовката (мм/гггг)**

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.