

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ALDARA 5 % krēms

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 250 mg 5 % krēma, kurš satur 12,5 mg imikvimoda (Imiquimodum).
100 mg krēma satur 5 mg imikvimoda.

Palīgvielas:

Metilhidroksibenzoāts (E218) 2,0 mg/g krēma

Propilhidroksibenzoāts (E216) 0,2 mg/g krēma

Cetilspirts 22,0 mg/g krēma

Stearilspirts 31,0 mg/g krēma

Benzilspirts 20,0 mg/g krēma

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Krēms

Balts līdz viegli iedzeltens krēms.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Imikvimoda krēmu lieto slimību lokālai ārstēšanai:

- Uz ārējiem dzimumorgāniem un ap anālo atveri esošas kārpas resp. smailās kondilomas (*condylomata acuminata*) pieaugušajiem.
- Mazas virspusējas bazālo šūnu karcinomas (mBŠK) pieaugušajiem.
- Uz sejas vai skalpa izvietotas klīniski tipiskas, nehiperkeratotiskas, nehipertrofētas aktīniskās keratozes (AK) pieaugušajiem ar normālu imūnās sistēmas funkciju, kad bojātās virsmas izmēra vai bojāto virsmu skaita dēļ krioterapija var būt neefektīva un/vai nav pieņemama un citas arīgi lietojamās terapijas ir kontrindicētas vai mazāk piemērotas.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Imikvimoda krēma lietošanas biežums un ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no indikācijām.

Ārējo dzimumorgānu kārpas pieaugušajiem:

Imikvimoda krēmu lieto 3 reizes nedēļā (piem., pirmdienās, trešdienās un piektdienās vai otrdienās, ceturtdienās un sestdienās) pirms gulētiešanas, tam jāpaliek uz ādas 6 līdz 10 stundas. Imikvimoda krēms jālieto tik ilgi, līdz kārpas uz dzimumorgāniem vai ap anālo atveri vairs nav redzamas, taču ne ilgāk par 16 nedēļām katrā no gadījumiem.

Par lietojamo zāļu daudzumu skatīt 4.2 apakšpunktā Lietošanas veids.

Virspusēja bazālo šūnu karcinoma pieaugušajiem:

Imikvimoda krēmu lieto 6 nedēļas, pa 5 reizēm nedēļā (piem., no pirmdienas līdz piektdienai) pirms gulētiešanas; tam jāpaliek uz ādas aptuveni 8 stundas.

Par lietojamo zāļu daudzumu skatīt 4.2 apakšpunktā Lietošanas veids.

Aktīniskā keratoze pieaugušajiem:

Terapija uzsākama ārsta uzraudzībā, kā arī tā nepieciešama terapija laikā. Imikvimoda krēms uzklājams 3 reizes nedēļā (piem., pirmdien, trešdien un piektdien) pirms gulētiešanas 4 nedēļas; tam jāpaliek uz ādas aptuveni 8 stundas. Uzklājams pietiekams krēma daudzums, lai nosegtu visu ārstējamo ādas apvidu. 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāveic novērtējums, cik lielā mērā ārstētie ādas laukumi ir attīrīti no AK. Ja aizvien novērojami ādas bojājumi, terapija jāatkārto vēl 4 nedēļas.

Maksimālā deva vienā reizē ir viena krēma paciņa.

Ja novērojamas izteiktas lokālas ādas iekaisumu reakcijas (skatīt 4.4 apakšpunktā) vai ārstētajā ādas apvidū novērojamas infekcijas pazīmes, būtu jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšanas iespēja. Infekcijas gadījumā veicami citi piemēroti pasākumi. Kopējais vienas ārstēšanas kurss nedrīkst pārsniegt 4 nedēļas ieskaitot dienas, kad zāles nav lietotas vai to lietošana izlaista.

Ja ārstētie ādas laukumi, veicot atkārtotu pārbaudi pēc 8 nedēļām, nav pilnībā izārstēti pēc 4 nedēļu ārstēšanās kursa, jāapsver papildus 4 nedēļu ārstēšana ar Aldara.

Cita ārstēšanas metode tiek rekomendēta gadījumā, ja ārstētie ādas bojājumi nedod pietiekamu atbildi uz ārstēšanu ar Aldara.

Aktīniskās keratozes radītie ādas bojājumi, kas izzūd pēc viena vai diviem ārstēšanās kursiem ar Aldara un atkārtojas, var tikt turpmāk ārstēti ar vienu vai diviem kursiem pēc vismaz 12 nedēļu ārstēšanās pārtraukuma (skatīt 5.1. apakšpunktā).

Informācija, kas attiecas uz visām indikācijām:

Ja pacients ir aizmirsis uzklāt kārtējo devu, krēmu jāuzklāj tad, kad par to atceras, un tad jāturpina lietot zāles pēc parastās shēmas. Tomēr krēmu nevajadzētu lietot vairāk nekā vienu reizi dienā.

Pediatriskā populācija

Lietošana bērniem nav ieteicama. Nav pieejami dati par imikvimoda lietošanu bērniem un pusaudžiem reģistrēto indikāciju gadījumā.

Efektivitātes trūkuma dēļ Aldara nevajadzētu lietot bērniem ar *molluscum contagiosum* (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Lietošanas veids

Kārpas uz ārējiem dzimumorgāniem:

Imikvimoda krēmu plānā kārtiņā jāuzklāj uz tīrām kārpām un viegli jāiemasē, līdz tas vairs nav redzams. Krēmu uzklāj tikai uz bojātiem rajoniem, izvairoties no tā nokļūšanas uz iekšējām virsmām. Imikvimoda krēmu lieto pirms gulētiešanas. Krēma darbības 6 līdz 10 stundu laikā jāizvairās no mazgāšanās dušā vai vannā. Pēc tam imikvimoda krēms noteikti jānomazgā ar maigām ziepēm un ūdeni. Pārmērīga krēma daudzuma uzklāšana vai pārāk ilgs krēma kontakts ar ādu var izraisīt smagu apstrādātā laukuma reakciju (skatīt 4.4, 4.8 un 4.9 apakšpunktā). Ar vienreizējas lietošanas paciņu var apstrādāt 20 cm² (apm. 3 kvadrātkollas) lielu laukumu. Atvērtas paciņas nav izmantojamas atkārtoti. Pirms un pēc krēma lietošanas rūpīgi jānomazgā rokas.

Neapgraizītiem vīriešiem, kuri ārstē kārpas priekšādas iekšpusē, katru dienu jāatbīda priekšāda un jāapmazgā ārstējamais laukums (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Virspusēja bazālo šūnu karcinoma:

Pirms imikvimoda krēma lietošanas pacientiem ārstējamais laukums jānomazgā ar maigām ziepēm un ūdeni un rūpīgi jānosusina. Jāuzklāj pietiekami daudz krēma, lai nosegtu visu ārstējamo laukumu, ieskaitot vienu centimetru platu ādas joslu ap jaunveidojumu. Krēmu viegli iemasē ārstējamā ādas laukumā, līdz tas vairs nav redzams. Krēms jāuzklāj pirms gulētiešanas, tam jāpaliek uz ādas aptuveni 8 stundas. Šajā laikā jāizvairās no mazgāšanās dušā vai vannā. Pēc tam imikvimoda krēms noteikti jānomazgā ar maigām ziepēm un ūdeni.

Atvērtas paciņas nav izmantojamas atkārtoti. Pirms un pēc krēma lietošanas rūpīgi jānomazgā rokas.

Ārstējamā jaunveidojuma atbildes reakcija uz imikvimoda krēmu jāizvērtē 12 nedēļas pēc terapijas kursa beigām. Ja ārstējamā jaunveidojuma atbildes reakcija ir nepietiekama, jāizmanto cita veida terapija (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Ja lokālas ādas reakcijas uz imikvimoda krēmu pacientam sagādā pārmērīgu diskomfortu vai ārstējamā laukumā tiek konstatēta infekcija, terapijas kursu uz dažām dienām var pārtraukt (skatīt 4.4 apakšpunktā). Infekcijas gadījumā jāveic arī citi atbilstoši pasākumi.

Aktīniskā keratoze:

Pirms imikvimoda krēma lietošanas pacientiem ārstējamais ādas laukums jānomazgā ar maigām ziepēm un ūdeni un rūpīgi jānosusina. Uz ādas jāuzklāj tik daudz krēma, lai būtu nosegts viss ārstējamais laukums. Krēmu viegli iemasē ārstējamajā ādas laukumā, līdz tas izzūd. Krēms jāuzklāj pirms gulētiešanas, tam jāpaliek uz ādas aptuveni 8 stundas. Šajā laikā jāizvairās no mazgāšanās dušā vai vannā. Pēc tam imikvimoda krēms noteikti jānomazgā ar maigām ziepēm un ūdeni. Atvērtas paciņas nav izmantojamas atkārtoti. Pirms un pēc krēma lietošanas rūpīgi jānomazgā rokas.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kārpas uz ārējiem dzimumorgāniem, virspusēja bazālo šūnu karcinoma un aktīniskā keratoze:

Jāizvairās no kontakta ar acīm, lūpām un nāsīm.

Imikvimods var saasināt ādas iekaisuma procesus.

Imikvimoda krēms jālieto piesardzīgi pacientiem ar autoimūnām saslimšanām (skatīt 4.5 apakšpunktā). Lemjot par šādu pacientu ārstēšanu, paredzamais imikvimoda terapijas efekts noteikti jāsamēro ar risku, kas saistīts ar autoimūno saslimšanu varbūtēju saasināšanos.

Imikvimoda krēms jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem veikta orgānu transplantācija (skatīt 4.5 apakšpunktā). Lemjot par šādu pacientu ārstēšanu, paredzamais imikvimoda terapijas efekts noteikti jāsamēro ar risku, kas saistīts ar orgānu varbūtēju atgrūšanu un iespējamo reakciju "transplantāts pret recipientu" (*GVHD-graft-versus-host disease*).

Ja āda vēl nav sadzijusi pēc iepriekšējas medikamentozas vai ķirurģiskas ārstēšanas, imikvimoda krēmu izmantot ārstniecībai nav ieteicams. Uzdzīvēt bojātai ādai, var palielināties imikvimoda sistēmiskā uzsūkšanās, tādējādi palielinot blakusparādību risku (skatīt 4.8 un 4.9 apakšpunktā).

Lietojot imikvimoda krēma terapiju, hermētisku pārsēju izmantošana nav ieteicama.

Palīgvielas metilhidroksibenzoāts (E218) un propilhidroksibenzoāts (E216) var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas). Cetilspirts un stearilspirts var izraisīt lokālas ādas reakcijas (piemēram, kontaktdermatītu). Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas un vieglu lokālu kairinājumu.

Dažkārt jau pēc dažām imikvimoda krēma uzklāšanas reizēm var veidoties izteiktas lokālas iekaisuma reakcijas, tajā skaitā ādas mitrošanās vai erozija. Līdztekus lokālām iekaisuma reakcijām vai jau pirms tām var parādīties gripas izpausmēm līdzīgas sistēmiskas pazīmes un simptomi, tajā skaitā nespēks, paaugstināta temperatūra, slikta dūša, mialģija un drebuļi. Šādās reizēs jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana.

Imikvimoda krēms piesardzīgi lietojams pacientiem ar samazinātu hematoloģisko rezervi (attiecas uz 4.8 apakšpunktu).

Kārpas uz ārējiem dzimumorgāniem:

Imikvimoda krēma izmantošanas pieredze kārpju ārstēšanā pacientiem ar priekšādas smailajām kondilomām ir ierobežota. Drošības datu bāzē par neapgraižītu vīriešu ārstēšanu ar imikvimoda krēmu trīs reizes nedēļā, vienlaikus ik dienas veicot priekšādas higiēnisko apkopi, ir ziņas par mazāk nekā 100 pacientiem. Citos pētījumos, kad priekšādas higiēna ikdienā netika nodrošināta, reģistrēti divi smagas fimozes gadījumi un viens striktūras gadījums, kas noveda pie cirkumcīzijas. Tāpēc šajā pacientu grupā ārstēšana ieteicama tikai tiem, kas patiešām gatavi un arī spēj ikdienā veikt priekšādas higiēnisko apkopi. Striktūras agrīnās pazīmes var būt lokālas ādas reakcijas (piem., erozija, sačūlojumi, tūska, sabiezējumi) vai arvien vairāk apgrūtināta priekšādas atbīdīšana. Ja parādās minētie simptomi, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Balstoties uz pašreiz pieejamajiem datiem, uretrā, vagīnā, dzemdes kaklā, taisnajā zarnā vai anālajā atverē esošu kārpju ārstēšana nav ieteicama. Imikvimoda krēma terapija nav izmantojama apvidos, kur ir vaļējas čūlas vai brūces, iekams tās nav sadziedētas.

Tādas lokālas ādas reakcijas kā eritēma, erozija, ekzoriācija, atslāņošanās un tūska ir visai izplatītas. Ir ziņots arī par citām lokālām reakcijām – sabiezējumiem, sačūlojumiem, kreveļošanas, pūslīšu veidošanos. Ja parādās izteiktas ādas reakcijas, krēms jānomazgā ar maigām ziepēm un ūdeni. Kad ādas reakcija ir izzudusi, imikvimoda krēma lietošanu var atsākt.

Ja imikvimods tiek lietots, pārsniedzot ieteicamās devas (skatīt 4.2 apakšpunktā), nopietnu lokālu ādas reakciju risks pieaug. Tomēr retos gadījumos nopietnas lokālas reakcijas, kas jāārstē un/vai izraisa funkcionālus traucējumus, novērotas arī pacientiem, kuri lietojuši imikvimodu atbilstoši norādījumiem. Ja šādas reakcijas parādās pie urīnizvadkanāla atveres, dažām sievietēm var būt apgrūtināta urinācija, kas nereti noved pie neatliekamas katetrizācijas un nepieciešamības veikt skartā apvidus ārstēšanu.

Pagaidām nav klīnisku datu par imikvimoda krēma lietošanu tūlīt pēc terapijas kursa ar citām ārīgi lietojamām zālēm, ko izmanto uz ārējiem dzimumorgāniem vai ap anālo atveri esošu kārpju ārstēšanai. Pirms dzimumattiecībām imikvimoda krēms no ādas jānomazgā. Imikvimoda krēms var samazināt prezervatīvu un kontracepcijas diafragmu izturību, tāpēc to lietošana vienlaikus ar krēmu nav ieteicama. Šādās reizēs jāapsver citu kontracepcijas līdzekļu lietošanas iespējas.

Pacientiem ar imūnās sistēmas funkcijas traucējumiem atkārtota ārstēšana ar imikvimoda krēmu nav ieteicama.

Lai gan ir ierobežoti dati, kas liecina par kārpju paātrinātu samazināšanos HIV pozitīviem pacientiem, attīrīšanā no kārpām imikvimoda krēms šai pacientu grupai nav tik efektīvs.

Virspusēja bazālo šūnu karcinoma:

Imikvimoda iedarbība bazālo šūnu karcinomas ārstēšanā 1 cm rajonā ap plakstiņiem, degunu, lūpām un apmatojumu nav izvērtēta.

Ārstēšanas laikā un laika posmā līdz sadziedēšanai apstrādātie ādas laukumi var ievērojami atšķirties no normālas ādas. Bieži vērojamas lokālas ādas reakcijas, taču to intensitāte imikvimoda krēma

terapijas laikā parasti samazinās vai arī tās pazūd pēc terapijas pārtraukšanas. Pastāv korelācija starp to, cik ātri notiek pilnīga ādas atīrīšanās, un lokālo ādas reakciju (piem., eritēmas) intensitāti. Minētās lokālās ādas reakcijas var būt saistītas ar lokālas imūnreakcijas aktivizēšanos. Ja tas nepieciešams lokālu ādas reakciju smaguma dēļ vai tāpēc, ka pacients izjūt diskomfortu, ārstēšanu uz dažām dienām var pārtraukt. Kad ādas reakcijas izzudušas, imikvimoda krēma lietošanu var atsākt.

Terapijas klīniskos rezultātus iespējams novērtēt pēc apstrādātās ādas reģenerācijas, proti, aptuveni 12 nedēļas pēc terapijas kursa beigām.

Pagaidām nav klīnisku datu par imikvimoda krēma izmantošanu pacientiem ar imūnās sistēmas funkcijas traucējumiem.

Tāpat nav klīnisku datu par pacientiem ar recidivējošu un iepriekš ārstētu mBŠK, tāpēc imikvimoda izmantošana jau iepriekš ārstētu jaunveidojumu terapijā nav ieteicama.

Atklātu klīnisko pētījumu dati liecina, ka lielu jaunveidojumu (>7,25 cm²) atbildes reakcija uz imikvimoda terapiju ir mazvarbūtīgāka.

Terapijai pakļautie ādas laukumi jāpasargā no kontakta ar saules gaismu.

Aktīniskā keratoze:

Ja bojātie audi neatbilst tipiskai AK klīniskajai ainai vai pastāv aizdomas par ļaundabīgu procesa gaitu, piemērotas terapijas noteikšanai jāveic biopsija.

Imikvimoda iedarbība aktīnisko keratožu ārstēšanā uz plakstiņiem, nāsīs vai ausīs un uz lūpām aiz robežas starp lūpu ādu un gļotādu nav izvērtēta.

Dati par imikvimoda izmantošanu aktīnisko keratožu ārstēšanai visos citos anatomiskajos rajonos, izņemot seju un skalpu, ir ļoti ierobežoti. Pieejamie dati par aktīniskajām keratozēm uz augšdelmiem un apakšdelmiem neliecina, ka terapija varētu būt efektīva, tāpēc šajos rajonos zāles izmantot nav ieteicams.

Imikvimodu nav ieteicams izmantot AK ārstēšanai, ja konstatēta izteikta hiperkeratoze vai hipertrofija ādas raga slānī.

Ārstēšanas laikā un laika posmā līdz sadziedēšanai apstrādātie ādas laukumi var ievērojami atšķirties no normālas ādas. Bieži vērojamas lokālas ādas reakcijas, taču to intensitāte imikvimoda krēma terapijas laikā parasti samazinās vai arī tās pazūd pēc terapijas pārtraukšanas. Pastāv korelācija starp to, cik ātri notiek pilnīga ādas atīrīšanās, un lokālo ādas reakciju (piem., eritēmas) intensitāti. Minētās lokālās ādas reakcijas var būt saistītas ar lokālas imūnreakcijas aktivizēšanos. Ja tas nepieciešams lokālu ādas reakciju intensitātes dēļ vai tāpēc, ka pacients izjūt diskomfortu, ārstēšanu uz dažām dienām var pārtraukt. Kad ādas reakcijas mazinājušās, imikvimoda krēma lietošanu var atsākt.

Terapijas kurss ilgums nedrīkst pārsniegt 4 nedēļas arī tad, ja ārstējoties izlaistas dažas devas vai bijuši pārtraukumi.

Terapijas klīniskos rezultātus iespējams novērtēt pēc apstrādātās ādas reģenerācijas, proti, aptuveni 4 līdz 8 nedēļas pēc terapijas kursa beigām.

Pagaidām nav klīnisku datu par imikvimoda krēma izmantošanu pacientiem ar imūnās sistēmas funkcijas traucējumiem.

Informācija par aktīnisko keratožu atkārtotu ārstēšanu, kuras pēc viena vai diviem terapijas kursiem likvidētas, taču pēc tam atjaunojušās, izlasāma 4.2 un 5.1 apakšpunktos.

Atklātu klīnisko pētījumu dati liecina, ka pacientiem ar vairāk nekā 8 AK veidojumiem pilnīga ādas attīrīšanās notiek retāk nekā pacientiem, kuriem ir mazāk par 8 veidojumiem.

Terapijai pakļautie ādas laukumi jāpasargā no kontakta ar saules gaismu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tostarp nav veikti pētījumi arī ar imūnsupresīviem preparātiem. Mijiedarbību ar sistēmiskiem medikamentiem varētu ierobežot imikvimoda krēma minimālā uzsūkšanās caur ādu.

Tā kā imikvimoda krēmam piemīt imūnstimulējošas īpašības, pacientiem, kas saņem imūnsupresīvu terapiju, krēms jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4 apakšpunktā).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par imikvimoda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt 5.3 apakšpunktā). Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Barošana ar krūti

Tā kā pēc vienreizējām un atkārtotām lokālām devām serumā nav konstatēts izmērāms imikvimoda daudzums (>5 ng/ml), nav iespējams dot ieteikumus par to, vai zāles ir vai nav lietojamas sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Aldara krēmu neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

a) Vispārīgs apraksts:

Kārpas uz ārējiem dzimumorgāniem:

Pivotālos pētījumos, kuros zāles tika nozīmētas 3 reizes nedēļā, ar imikvimoda krēma lietošanu eventuāli saistītās nevēlamās zāļu izraisītās reakcijas, par kurām ziņots visbiežāk, bija tās lokālās reakcijas, kas tika novērotas ar kārpām klātajos ārstēšanai pakļautajos apvidos (33,7% ar imikvimodu ārstēto pacientu). Ziņots arī par dažām sistēmiskām nevēlamām reakcijām, tajā skaitā par galvassāpēm (3,7%), gripai līdzīgiem simptomiem (1,1%) un mialģiju (1,5%).

Pārskats par nevēlamajām reakcijām, par kurām ziņojuši 2292 pacienti, kas ārstēti ar imikvimoda krēmu ar placebo kontrolētos un atklātos klīniskos pētījumos, ir sniegts zemāk. Tiek uzskatīts, ka šīs nevēlamās blakusparādības vismaz daļēji ir saistītas ar imikvimoda terapiju.

Virspusēja bazālo šūnu karcinoma:

Pētījumos ar 5 devām nedēļā 58% pacientu bija vismaz viena nevēlama blakusparādība. Ar imikvimoda krēma lietošanu eventuāli saistītās nevēlamās blakusparādības, par kurām pētījumu laikā ziņots visbiežāk, bija dažādi traucējumi ārstēšanai pakļautajos apvidos un to biežums bija 28,1%. Ar imikvimoda krēmu ārstētie pacienti ziņojuši arī par dažām sistēmiskām nevēlamām blakusparādībām, tajā skaitā par sāpēm mugurkaulājā (1,1%) un gripai līdzīgiem simptomiem (0,5%).

Pārskats par nevēlamām blakusparādībām, par kurām ziņojuši 185 pacienti, kuriem ar placebo kontrolētos III fāzes klīniskos pētījumos ar imikvimoda krēmu ārstēta virspusēja bazālo šūnu

karcinoma, ir sniegts zemāk. Tiek uzskatīts, ka šīs nevēlamās blakusparādības vismaz daļēji ir saistītas ar imikvimoda terapiju.

Aktīvā keratoze:

Pivotālos pētījumos ar 3 devām nedēļā, nozīmējot līdz diviem 4 nedēļu kursiem, 56% pacientu, kuri saņēma imikvimodu, bija vismaz viena nevēlama blakusparādība. Ar imikvimoda krēma lietošanu eventuāli saistītās nevēlamās blakusparādības, par kurām šo pētījumu laikā tika ziņots visbiežāk, bija dažādi traucējumi ārstēšanai pakļautajos apvidos (22% ar imikvimodu ārstēto pacientu). Ar imikvimoda krēmu ārstētie pacienti ziņojuši arī par dažām nevēlamām sistēmiskām reakcijām, tajā skaitā par mialģiju (2%).

Pārskats par nevēlamām blakusparādībām, par kurām ziņojuši 252 pacienti, kuriem ar saistvielu terapiju kontrolētos III fāzes klīniskos pētījumos ar imikvimoda krēmu ārstēta aktīvā keratoze, sniegts zemāk. Tiek uzskatīts, ka šīs nevēlamās blakusparādības vismaz daļēji saistītas ar imikvimoda terapiju.

b) Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums:

Blakusparādību biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100, < 1/10$); retāk ($\geq 1/1000, < 1/100$). Klīniskajos pētījumos vēl retāk novērotās blakusparādības šeit nav uzskaitītas.

	Kārpa uz ārējiem dzimumorgāniem (3 x ned./16 ned.) N = 2292	Virspusēja bazālo šūnu karcinoma (5 x ned./6 ned.) N = 185	Aktīvā keratoze (3 x ned., 4 vai 8 ned.) N = 252
Infekcijas un parazītozes:			
Infekcijas	Bieži	Bieži	Retāk
Pustulas		Bieži	Retāk
<i>Herpes simplex</i>	Retāk		
Dzimumorgānu kandidozes	Retāk		
Vaginīts	Retāk		
Bakteriālas infekcijas	Retāk		
Sēnīšu infekcijas	Retāk		
Augšējo elpošanas ceļu infekcijas	Retāk		
Vulvīts	Retāk		
Rinīts			Retāk
Gripa			Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:			
Limfadenopātija	Retāk	Bieži	Retāk
Metabolisma un barošanās traucējumi:			
Anoreksija	Retāk		Bieži
Psihiskie traucējumi:			
Bezmiegs	Retāk		
Depresija	Retāk		Retāk
Uzbudināmība		Retāk	
Nervu sistēmas traucējumi:			
Galvassāpes	Bieži		Bieži
Parestēzijas	Retāk		
Reiboņi	Retāk		
Migrēna	Retāk		
Miegainība	Retāk		
Acu slimības			
Konjunktīvas kairinājums			Retāk

Plakstiņu tūska			Retāk
Ausu un labirinta bojājumi:			
Troksnis ausīs	Retāk		
Asinsvadu sistēmas traucējumi:			
Pietvīkums	Retāk		
Respiratorās, krūškurvja un videnes slimības:			
Faringīts	Retāk		
Rinīts	Retāk		
Deguna kanālu nosprostošanās			Retāk
Sāpes rīklē un balsenē			Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:			
Slikta dūša	Bieži	Retāk	Bieži
Sāpes vēderā	Retāk		
Caureja	Retāk		Retāk
Vemšana	Retāk		
Taisnās zarnas darbības traucējumi	Retāk		
Taisnās zarnas tenesms	Retāk		
Sausums mutē		Retāk	
Ādas un zemādas audu bojājumi:			
Nieze	Retāk		
Dermatīts	Retāk	Retāk	
Folikulīts	Retāk		
Eritematozi izsitumi	Retāk		
Ekzēma	Retāk		
Izsitumi	Retāk		
Pastiprināta svīšana	Retāk		
Nātrene	Retāk		
Aktīniskā keratoze			Retāk
Eritēma			Retāk
Sejas tūska			Retāk
Ādas čūlas			Retāk
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:			
Mialģija	Bieži		Bieži
Artralģija	Retāk		Bieži
Sāpes mugurā	Retāk	Bieži	
Sāpes ekstremitātēs			Retāk
Nieru un urīnceļu traucējumi:			
Dizūrija	Retāk		
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības:			
Sāpes dzimumorgānos vīriešiem	Retāk		
Ar dzimumlocekli saistīti traucējumi	Retāk		
Dispareinija	Retāk		
Erektīlā disfunkcija	Retāk		
Dzemes-maksts noslīdējums	Retāk		
Sāpes makstī	Retāk		
Atrofiskais vaginīts	Retāk		
Ar vulvu saistīti traucējumi	Retāk		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Nieze uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sāpes uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Dedzināšana uzklāšanas vietā	Bieži	Bieži	Bieži

Kairinājums uzklāšanas vietā	Bieži	Bieži	Bieži
Eritēma uzklāšanas vietā		Bieži	Bieži
Reakcijas uzklāšanas vietā			Bieži
Asiņošana uzklāšanas vietā		Bieži	Retāk
Papulas uzklāšanas vietā		Bieži	Retāk
Parestēzijas uzklāšanas vietā		Bieži	Retāk
Izsitumi uzklāšanas vietā		Bieži	
Nogurums	Bieži		Bieži
Drudzis	Retāk		Retāk
Gripai līdzīgi simptomi	Retāk	Retāk	
Sāpes	Retāk		
Astēnija	Retāk		Retāk
Savārgums	Retāk		
Trīce	Retāk		Retāk
Dermatīts uzklāšanas vietā			Retāk
Izdalījumi uzklāšanas vietā		Retāk	Retāk
Hiperestēzija uzklāšanas vietā			Retāk
Iekaisums uzklāšanas vietā		Retāk	
Tūska uzklāšanas vietā		Retāk	Retāk
Krevelu veidošanā uzklāšanas vietā		Retāk	Retāk
Sarētojumi uzklāšanas vietā			Retāk
Ādas plaisāšana uzklāšanas vietā		Retāk	
Pietūkums uzklāšanas vietā		Retāk	Retāk
Čūlas uzklāšanas vietā			Retāk
Pūslīšu veidošanās uzklāšanas vietā		Retāk	Retāk
Siltuma sajūta uzklāšanas vietā			Retāk
Letarģija		Retāk	
Diskomforts			Retāk
Iekaisumi			Retāk

c) Bieži novērotās nevēlamās blakusparādības:

Kārpas uz ārējiem dzimumorgāniem:

Ar placebo kontrolēto pētījumu laikā pētniekiem bija jāizvērtē protokolā noteiktie klīniskie simptomi (ādas reakcijas). Šis protokolā noteikto klīnisko simptomu izvērtējums liecina, ka, ar placebo kontrolētos klīniskos izmēģinājumos nozīmējot imikvimoda krēmu trīs reizes nedēļā, bieži novērotas tādas lokālas ādas reakcijas kā eritēma (61%), erozija (30%), ekskoriācija/atslāņošanās/zvīņošana (23%) un tūska (14%) (skatīt 4.4 apakšpunktā). Domājams, ka lokālas ādas reakcijas, piem., eritēma, ir paildzinātas imikvimoda krēma farmakoloģiskās iedarbības izpausmes.

Ar placebo kontrolētos izmēģinājumos ziņots arī par ādas reakcijām attālinātos ķermeņa apvidos, galvenokārt eritēmu (44%). Šīs reakcijas novērotas no kārpām brīvos rajonos, kas, iespējams, bijuši kontaktā ar imikvimoda krēmu. Vairums ādas reakciju bijušas vieglas vai mēreni izteiktas un izzudušas 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas beigām. Tomēr dažos gadījumos šīs reakcijas bijušas smagas un izraisījušas funkcionālus traucējumus, dažkārt tās nācies ārstēt. Ļoti retos gadījumos sievietēm novērotas smagas reakcijas pie urīnizvadkanāla atveres, kas novedušas pie dizūrijas (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Virspusēja bazālo šūnu karcinoma:

Ar placebo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā pētniekiem bija jāizvērtē protokolā noteiktie klīniskie simptomi (ādas reakcijas). Šis protokolā noteikto klīnisko simptomu izvērtējums liecina, ka, pētījumos nozīmējot imikvimoda krēmu 5 reizes nedēļā, ļoti bieži novērota smaga eritēma (31%), izteiktas

erozijas (13%) un izteikta kveļošānās un ekskoriācija (19%). Domājams, ka lokālas ādas reakcijas, piem., eritēma, ir paildzinātas imikvimoda krēma farmakoloģiskās iedarbības izpausmes.

Ārstējot ar imikvimodu, ir novērotas ādas infekcijas. Lai gan tās nav novedušas pie nopietnām sekām, arvien jāņem vērā inficēšanās varbūtība, ja āda ir bojāta.

Aktīniskā keratoze:

Klīniskajos pētījumos, lietojot imikvimoda krēmu 3 reizes nedēļā 4 vai 8 nedēļas, visbiežāk uzklāšanas vietā novērotas tādas reakcijas kā nieze (14%) un dedzināšanas sajūta (5%). Ļoti bieži tika novērota izteikta eritēma (24%) un izteikta kveļu veidošanās un ekskoriācija (20%). Domājams, ka lokālas ādas reakcijas, piem., eritēma, ir paildzinātas imikvimoda krēma farmakoloģiskās iedarbības izpausmes. Skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktā, kur sniegta informācija par pārtraukumiem zāļu lietošanā.

Ārstējot ar imikvimodu, ir novērotas ādas infekcijas. Lai gan tās nav novedušas pie nopietnām sekām, ja āda ir bojāta, arvien jāņem vērā inficēšanās varbūtība.

d) Nevēlamās blakusparādības visām indikācijām:

Ir ziņots arī par lokalizētu hipopigmentāciju un hiperpigmentāciju pēc imikvimoda krēma lietošanas. Vēlāk iegūtā informācija liecina, ka dažiem pacientiem šīs ādas krāsas pārmaiņas varētu būt neatgriezeniskas. Izmeklējot 162 pacientus piecus gadus vēlāk pēc sBCC lietošanas, viegla hipopigmentācija tika novērota 37% pacientu un vidēja hipopigmentācija tika novērota 6% pacientu. 56% pacientu hipopigmentācija netika novērota; par hiperpigmentāciju ziņu nav.

Klīniskos pētījumos par imikvimoda izmantošanu aktīnisko keratožu ārstēšanai konstatēts, ka 0,4% (5/1214) pacientu ārstējamā laukumā vai tā tuvumā veidojas alopecija. Saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi, ka pastāv aizdomas par alopecijas veidošanos, izmantojot preparātu uz ārējiem dzimumorgāniem lokalizētu kārpu un mBŠK ārstēšanai klīniskajā praksē.

Klīniskajos pētījumos ir novērota hemoglobīna rādītāju, balto asins šūnu skaita, neitrofilu absolūtā skaita un trombocītu rādītāju samazināšanās. Šī samazināšanās nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu pacientiem ar normālām hematoloģiskām rezervēm. Klīniskajos izmēģinājumos nav pētīti pacienti ar pazeminātām hematoloģiskām rezervēm. Pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par konstatētu hematoloģisko rādītāju pasliktināšanās tādā mērā, ka to uzlabošanai nepieciešama klīniska iejaukšanās. Ir saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni.

Retos gadījumos ziņots par autoimūnu saslīmšanu saasinājumiem.

Klīniskajos pētījumos reti novērotas dermatoloģiskas reakcijas, ieskaitot multiformu eritēmu, attālākos ādas laukumos, kur zāles nav lietotas. Kopš imikvimoda ieviešanas ārstniecības praksē ziņots par tādām nopietnām ādas reakcijām, kā multiformas eritēma, Stīvensa–Džonsona sindroms, ādas sarkanā vilkēde.

e) Pediatriskā populācija

Imikvimodu bērniem pētīja kontrolētos klīniskos pētījumos (skatīt 4.2 un 5.1 apakšpunktā). Sistēmisku reakciju pierādījumus nekonstatēja. Reakcijas lietošanas vietā pēc imikvimoda lietošanas radās biežāk nekā pēc nesējvielas lietošanas, tomēr šo reakciju sastopamība un intensitāte bija tāda pati kā lietojot preparātu reģistrēto indikāciju gadījumā pieaugušajiem. Pierādījumus par nopietnām imikvimoda izraisītām blakusparādībām bērniem neguva.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Lietojot lokāli, imikvimoda krēma sistēmiska pārdozēšana ir maz ticama, jo zāļu absorbcija caur ādu ir minimāla. Pētījumos ar trušiem noskaidrots, ka dermālā letālā deva ir lielāka par 5 g/kg. Imikvimoda krēma ilgstoša dermāla pārdozēšana varētu izraisīt smagas lokālas ādas reakcijas.

Nejauši norijot, slikta dūša, vemšana, galvassāpes, mialģija un drudzis varētu parādīties pēc vienreizējas 200 mg imikvimoda devas, kas ir līdzvērtīga aptuveni 16 paciņu saturam. Nopietnākais klīniskais gadījums, par ko ziņots pēc vairākām iekšķīgām ≥ 200 mg devām, ir hipotensija, kas novērsta, iekšķīgi vai intravenozi ievadot šķidrumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu ķīmijterapijas līdzeklis lokālai lietošanai, ATĶ kods: D06BB10.

Imikvimods ir imūnreakcijas modificētājs. Piesātinātas saistīšanās pētījumi liecina, ka reaģējošajām imūnšūnām ir imikvimodam atbilstoši membrānas receptori. Imikvimodam nepiemīt tieša pretvīrusu aktivitāte. Eksperimentālajos modeļos ar dzīvniekiem imikvimods ir efektīvs pret vīrusinfekcijām un darbojas kā pretaudzēju viela, galvenokārt inducējot alfa interferonu un citus citokīnus. Alfa interferona un citu citokīnu indukcija konstatēta arī klīniskajos pētījumos pēc imikvimoda krēma uzklāšanas uz dzimumorgānu kārpju audiem. Farmakokinētisko īpašību pētījumā pēc imikvimoda nozīmēšanas lokāli ir konstatēta alfa interferona un citu citokīnu sistēmisko rādītāju palielināšanās.

Kārpas uz ārējiem dzimumorgāniem:

Klīniskā efektivitāte

Trijos III fāzes pivotālos efektivitātes pētījumos noskaidrots, ka, vērtējot pēc pilnībā likvidēto kārpju daudzuma, 16 nedēļas ilga imikvimoda terapija ir ievērojami efektīvāka nekā saistvielu terapija. Imikvimoda terapiju saņēmušajām 119 sievietēm kopējais pilnas attīrīšanās rādītājs bija 60 %, turpretim saistvielu terapiju saņēmušajām 105 sievietēm – 20 % (95 % TI rādītāju atšķirībām: 20 %–61 %, $p < 0,001$). Imikvimoda pacientēm, kuras pilnībā atbrīvojās no kārpām, tam nepieciešamais vidējais ilgums bija 8 nedēļas.

Imikvimoda terapiju saņēmušajiem 157 vīriešiem kopējais pilnas attīrīšanās rādītājs bija 23 %, turpretim saistvielu terapiju saņēmušajam 161 vīrietim – 5 % (95 % TI rādītāju atšķirībām: 3 %–36 %, $p < 0,001$). Imikvimoda pacientiem, kuri pilnībā atbrīvojās no kārpām, tam nepieciešamais vidējais ilgums bija 12 nedēļas.

Virspusēja bazālo šūnu karcinoma:

Klīniskā efektivitāte

Imikvimoda efektivitāte, nozīmējot to 5 reizes nedēļā 6 nedēļas ilgi, ir pētīta divos dubultaklos ar saistvielu terapiju kontrolētos pētījumos. Mērķa jaunveidojumi bija atsevišķas primāras histoloģiski apstiprinātas virspusējas bazālo šūnu karcinomas, to minimālais lielums bija 0,5 cm², maksimālais diametrs – 2 cm. Jaunveidojumi 1 cm rajonā ap acīm, degunu, muti, ausīm un matu līniju pētījumā netika iekļauti.

Šo divu pētījumu summārajā analizē attīrīšanās histoloģiski tika konstatēta 82% pacientu (152/185). Apvienojot minētos datus ar klīnisko izvērtējumu, attīrīšanās atbilstoši mērķa kritērijiem tika konstatēta 75% pacientu (139/185). Iegūtie rezultāti bija statistiski nozīmīgi ($p < 0,001$), salīdzinot ar saistvielu terapiju saņēmušo grupu, 3% (6/179) un 2% (3/179) attiecīgi. Tika konstatēta arī būtiska korelācija starp lokālu ādas reakciju (piem., eritēmas) intensitāti ārstniecības periodā un to, cik ātri notika pilnīga atbrīvošanās no bazālo šūnu karcinomas.

Atklātā nekontrolētā ilgtermiņa pētījumā piecu gadu laikā iegūtie dati liecina, ka aptuveni 77.9% [95% CI (71.9%, 83.8%)] pacientu, kas sākotnēji saņēma ārstēšanu, tika panākta klīniski apstiprināta attīrīšanās, kam 60 mēnešu laikā nesevoja recidīvi.

Aktīniskā keratoze:

Klīniskā efektivitāte

Imikvimoda efektivitāte, nozīmējot to 3 reizes nedēļā vienā vai divos 4 nedēļuursos, starp kuriem ir 4 nedēļu pārtraukums, pētīta divos dubultaklos ar saistvielu terapiju kontrolētos klīniskos pētījumos. Abos pētījumos pacientiem bija klīniski tipiski, saskatāmi, nesaplūduši, nehiperkeratotiski, nehipertrofēti AK bojājumi, kas atradās vienā 25 cm² lielā ārstējamajā laukumā uz skalpa ar zūdošu apmatojumu vai sejas. Pacientiem tika ārstēti laukumi ar 4 līdz 8 AK bojājumiem. Klīrensa līmenis (imikvimods mīnus placebo) kombinētajā pētījumā bija 46,1% (TI 39,0%, 53,1%).

Analizējot divu apsekošanas pētījumu datus par vienu gadu ilgu laikposmu, noskaidrots, ka to pacientu vidū, kuriem pēc viena vai diviem terapijas kursiem tika konstatēta klīniski apstiprināta atlabšana, recidīvu īpatsvars ir 27% (35/128 pacienti). Atsevišķu ādas bojājumu recidīvu īpatsvars bija 5,6% (41/737). Attiecīgi recidīvu īpatsvars lietojot saistvielas bija 47% (8/17 pacienti) un 7,5% (6/80 ādas bojājumi).

Divos atklātos, randomizētos klīniskajos pētījumos tika pētīts *in situ* un invazīvas plakanšūnu karcinomas (PŠK) progresēšanas risks pacientiem ar aktīnisko keratozi, kas ilgstoši ārstēti ar imikvimodu un lokāli ar diklofenaku. Ārstēšana notika ievērojot oficiālās rekomendācijas. Ja apstrādātie ādas lauki netika pietiekami attīrīti no AK izraisītiem ādas bojājumiem, tika uzsākti papildus ārstēšanas cikli. Visi pacienti tika novēroti 3 gadus pēc randomizācijas vai izstāšanās brīdī. Abu pētījumu rezultāti tika apkopoti no meta-analizēm.

Klīniskajos pētījumos kopā tika iekļauti 482 pacienti, no kuriem 481 pētījuma ietvaros saņēma ārstēšanu, un no tiem 243 tika ārstēti ar imikvimodu un 238 pacienti lokāli ar diklofenaku. Ārstētie AK lauki bija lokalizēti uz skalpa vai sejas ar kopējo laukumu aptuveni 40 cm² lielumā, pētījuma sākumā abās grupās vidējais tipisko AK bojājumu skaits bija 7. Klīniskā pieredze rāda, ka 3 gadu periodā no 90 pacientiem, kuri saņēmuši 3 vai vairāk imikvimoda ārstēšanas ciklus, 80 pacienti saņēmuši 5 un vairāk ārstēšanās kursus ar imikvimodu.

Ņemot vērā primāro mērķa kritēriju, histoloģisko progresēšanu, kopā 13 no 242 pacientiem (5,4%) imikvimoda grupā un 26 no 237 pacientiem (11,0%) diklofenaka grupā, tika atklāta histoloģiskā *in situ* vai invazīvās PŠK progresēšana 3 gadu ilgā laika periodā, starpība -5,6% (95% TI: -10,7% līdz -0,7%). 3 gadu periodā 4 no 242 pacientiem (1,7%) imikvimoda grupā un 7 no 237 pacientiem (3,0%) diklofenaka grupā tika konstatēta invazīvās PŠK histoloģiska progresēšana.

Kopumā 126 no 242 pacientiem, kas ārstēti ar imikvimodu (52,1%) un 84 no 237 pacientiem, kas ārstēti lokāli ar diklofenaku (35,4%), uzrādīja pilnīgu AK skarto lauku klīnisku uzlabojumu 20. nedēļā (t.i. apmēram 8 nedēļas pēc sākotnējā ārstēšanas cikla beigām), starpība 16,6% (95% TI: 7,7%-25,1%). Pacienti ar AK skarto lauku pilnīgu klīnisku uzlabojumu pēc ārstēšanas tika atkārtoti izvērtēti uz recidīvu attīstības risku. Par recidīvu klīniskajā pētījumā pacientam tika uzskatīts, ja tika novērots vismaz viens AK radīts bojājums pilnīgi tīrā laukā, saskaņā ar kuru atkārtots bojājums varētu būt bojājums, kas rodas vietā, kur iepriekš tas tika likvidēts vai jauns bojājums jebkurā laukā, kur iepriekš ārstēta AK. AK radīta bojājuma recidīva risks ārstētā laukā (kā definēts iepriekš) bija 39,7% (50 no 126 pacientiem) pacientiem ārstētiem ar imikvimodu līdz 12 mēnešiem, salīdzinot ar 50,0% (42 no 84 pacientiem) pacientu, kas lokāli ārstēti ar diklofenaku, starpība -10,3% (95% TI: -23,6% līdz

3,3%); un 66,7% (84 no 126 pacientiem) ārstētiem ar imikvimodu un 73,8% (62 no 84 pacientiem) lokāli ar diklofenaku līdz 36 mēnešiem, starpība -7.1% (95% TI: -19,0% līdz 5,7%).

Pacientam ar atkārtotu AK radītu bojājumu (kā definēts iepriekš) vietā kur iepriekš pilnīgi likvidēts, iespēja, ka tas tiks izārstēts atkārtoti ar papildus imikvimoda ārstēšanās ciklu ir 80 %, salīdzinot ar atkārtotu ārstēšanu lokāli ar diklofenaku, kas ir 50 %.

Pediatriskā populācija:

Reģistrētās indikācijas: uz ārējiem dzimumorgāniem esošas kārpas, aktīniskā keratoze un virspusēja bazālo šūnu karcinoma – ir slimības, kas parasti nav sastopamas bērnu vecumā un nav pētītas. Aldara krēms ir novērtēts četros randomizētos, placebo kontrolētos, dubultaklos pētījumos 2-15 gadus veciem bērniem ar *molluscum contagiosum* (imikvimods n=576; placebo n=313). Šajos pētījumos netika pierādīta imikvimoda efektivitāte nevienā no pārbaudītajiem lietošanas režīmiem (3 reizes nedēļā ≤ 16 nedēļas un 7 reizes nedēļā ≤ 8 nedēļas).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Kārpas uz ārējiem dzimumorgāniem, virspusēja bazālo šūnu karcinoma un aktīniskā keratoze:

Caur cilvēka ādu tika absorbēti mazāk nekā 0,9 % no radioaktīvi iezīmēta imikvimoda vienreizējās lokāli uzklātās devas. Neliela preparāta daļa, kas nonāca lielajā asinsrites lokā, ātri izdalījās ar urīnu un fekālijām, ar aptuveno vidējo attiecību 3 pret 1. Pēc vienreizējām un atkārtotām lokālām devām serumā netika konstatēts izmērāms (>5 ng/ml) preparāta daudzums.

Sistēmiskā iedarbība (resp. percutānā iekļuve) aprēķināta, nosakot radioaktīvā oglekļa C 14 klātbūtni urīnā un fekālijās esošajā [14C] imikvimodā.

Saņemot imikvimoda 5% krēmu 3 reizes nedēļā 16 nedēļas ilgi, 58 pacientiem ar aktīnisko keratozi preparāta sistēmiskā absorbcija caur ādu bija minimāla. Šā pētījuma pirmo un pēdējo devu percutānās absorbcijas pakāpe būtiski neatšķīrās. Preparāta maksimālā koncentrācija serumā 16. nedēļas beigās tika sasniegta 9 līdz 12 stundu laikā un attiecīgi bija 0,1, 0,2, un 1,6 ng/ml, uzklājot preparātu uz sejas (12,5 mg, 1 vienreizējas lietošanas paciņa), skalpa (25 mg, 2 paciņas) un delnām/rokām (75 mg, 6 paciņas). Skalpa un delnu/roku grupām preparāta ievadīšanas laukumi netika kontrolēti. Proporcionalitāte devām netika novērota. Tika aprēķināts šķietamais eliminācijas pusperiods, kas bija apmēram 10 reižu lielāks, nekā 2 stundu eliminācijas pusperiods, ko novēroja pēc subkutānas ievadīšanas iepriekšējā pētījumā; tas liek domāt par prolongētu preparāta saglabāšanos ādā. Preparāta klātbūtnē urīnā 16. nedēļā šiem pacientiem bija mazāka par 0,6% no nozīmētās devas.

Pediatriskā populācija:

Ir pētītas imikvimoda farmakokinētiskās īpašības pēc vienreizējas un vairākkārtējas lokālas lietošanas bērniem ar *molluscum contagiosum* (MC). Dati par sistēmisko iedarbību liecināja, ka imikvimoda absorbcija pēc lokālas lietošanas uz MC bojātās ādas 6-12 gadus veciem bērniem bija maza un salīdzināma ar to, kura novērota veseliem pieaugušiem un pieaugušiem ar aktīnisko keratozi un virspusēju bazālo šūnu karcinomu. Jaunākiem (2-5 gadus veciem) pacientiem tā bija lielāka nekā pieaugušiem, balstoties uz C_{max} vērtību.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, mutagēnitāti un teratoģenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Četrus mēnešus ilgā dermālās toksicitātes pētījumā ar žurkām izmantojot 0,5 un 2,5 mg/kg lielas devas, novērota ievērojama ķermeņa svara samazināšanās un liesas svara palielināšanās; četrus mēnešus ilgā dermālā pētījumā ar pelēm analogiski efekti netika novēroti. Abām sugām novērots lokāls ādas kairinājums, jo sevišķi pie lielākām devām.

Divus gadus ilgais kancerogenitātes pētījums ar pelēm, kas lokāli saņēma preparātu trīs reizes nedēļā, neveicināja audzēju veidošanos ar preparātu apstrādātajos ķermeņa apvidos. Tomēr preparātu saņēmušo dzīvnieku vidū bija vairāk hepatocelulāro audzēju gadījumu nekā kontroles dzīvnieku grupā. Šīs parādības cēloņi nav zināmi, taču, tā kā imikvimods nav mutagēns un tā sistēmiskā absorbcija caur cilvēka ādu ir neliela, sistēmiskās iedarbības radītais risks visdrīzāk ir zems. Turklāt 2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām, kas saņēma preparātu iekšķīgi, audzēji vispār netika konstatēti.

Fotokancerogenitātes bioloģiskajā testā tika izvērtēta imikvimoda krēma iedarbība uz albīnām pelēm bez apmatojuma, kuras pakļāva imitēta saules ultravioletā starojuma (UVS) iedarbībai. Dzīvnieki 40 nedēļas saņēma imikvimoda krēmu trīs reizes nedēļā un tika apstaroti 5 dienas nedēļā. Peles šādā režīmā pavadīja vēl 12 nedēļas, tātad pavisam 52 nedēļas. Salīdzinot ar kontrolgrupu, kas saņēma mazu UVS devu, jaunveidojumi ātrāk un biežāk radās to peļu grupā, kuras saņēma saistvielas saturošu krēmu. Iegūto datu nozīmība cilvēkiem nav noskaidrota. Salīdzinot ar saistvielas saturošo krēmu saņēmušo grupu, lokāli nozīmēts imikvimoda krēms jebkādas devās jaunveidojumu palielināšanos neizraisīja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Izostearīnskābe
Benzilspirts
Cetilspirts
Stearilspirts
Baltais mīkstaais parafīns
Polisorbāts 60
Sorbīta stearāts
Glicerīns
Metilhidroksibenzoāts (E218)
Propilhidroksibenzoāts (E216)
Ksantāna gumija
Attīrīts ūdens

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Atvērtas paciņas nav izmantojamas atkārtoti.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kārbas ar 12 vai 24 vienreiz lietojamām poliesteru/alumīnija folijas paciņām, katrā paciņā 250 mg krēma. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Meda AB
Pipers väg 2
170 73 Solna
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/98/080/001-002

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18/09/1998
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 03/09/2008

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

PIELIKUMS II

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Vācija

3M Health Care Limited
Derby Road
Loughborough
Leicester
LE11 5SF
Lielbritānija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma* sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aldara 5 % krēms
Imiquimod / imikvimods

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS (I)

1 paciņa satur 250 mg 5% krēma, kas satur 12,5 mg imikvimoda.
100 mg krēma satur 5 mg imikvimoda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: izostearīnskābe, benzilspirts, cetilspirts, stearilspirts, baltais mīkstais parafīns, polisorbāts 60, sorbīta stearāts, glicerīns, metilhidroksibenzoāts (E218), propilhidroksibenzoāts (E216), ksantāna gumija, attīrīts ūdens.

Sīkāka informācija pieejama instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Krēms
12 paciņas. 250 mg krēma katrā.
24 paciņas. 250 mg krēma katrā.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai uz ādas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai. Neuzglabāt atvērtas paciņas ar neizlietotu krēmu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI AR TO SASKARĒ (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS (-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Aldara

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS IZVIETOJAMA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

TEKSTS UZ PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Aldara, 5 % krēms
Imiquimod / imikvimods
Lietošanai uz ādas

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

250 mg krēma

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Aldara 5 % krēms Imiquimod / imikvimods

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aldara krēms un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aldara krēma lietošanas
3. Kā lietot Aldara krēmu
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aldara krēmu
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aldara krēms un kādam nolūkam to lieto

Aldara krēmu var izmantot trīs atšķirīgu slimību ārstēšanai. Ārsts var parakstīt Aldara krēmu, lai ārstētu:

- Par smailajām kondilomām dēvētās kārpas (*condylomata acuminata*) uz ģenitālijām (dzimumorgāniem) un ap anālo atveri (tūpli).
- Virspusēju bazālo šūnu karcinomu
Tā ir izplatīta lēni augoša ādas vēža forma, un ir maza varbūtība, ka audzējs varētu pāriet uz citām ķermeņa daļām. Šī slimība attīstās lielākoties pusmūža un vecāka gadagājuma cilvēkiem, jo īpaši tiem, kuriem ir gaiša āda; slimību izraisa pārmērīga uzturēšanās saulē. Neārstēta bazālo šūnu karcinoma var radīt izkropļojumus, jo sevišķi uz sejas, tāpēc svarīgi to laikus atklāt un ārstēt.
- Aktīnisko keratozi
Aktīniskās keratozes izpaužas kā nelīdzeni ādas laukumi uz ādas cilvēkiem, kuri regulāri uzturas saulē. Dažas ir ādas krāsā, citas ir pelēcīgas, rozā, sarkanas vai brūnas. Tās var būt plakanas un zvīņainas vai piepaceltas, nelīdzenas, cietas un kārpveidīgas. Aldara lietojams tikai pacientiem ar normālu imūnās sistēmas funkciju, plakano aktīnisko keratožu gadījumā uz skalpa un sejas, kad ārsts ir nolēmis, ka Aldara lietošana ir Jums pati piemērotākā.

Aldara krēms palīdz Jūsu organisma imūnsistēmai izstrādāt dabīgas vielas, kas palīdz iznīcināt bazālo šūnu karcinomu, aktīniskās keratozes vai vīrusu, kas rada kārpas.

2. Kas Jums jāzina pirms Aldara krēma lietošanas

Nelietojiet Aldara krēmu šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret imikvimodu vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aldara krēma lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- Ja Aldara krēms vai līdzīgas zāles lietotas jau agrāk, dariet to zināmu ārstam, pirms sākat ārstēšanos.
- Ja Jums ir imūnās sistēmas funkcijas traucējumi, dariet to zināmu ārstam.

- Nelietojiet Aldara krēmu, iekams ārstējamais ādas laukums nav sadzījis pēc iepriekš veiktas medikamentozas vai ķirurģiskas ārstēšanas.
- Nepieļaujiet kontaktu ar acīm, lūpām un nāsīm. Nejauša kontakta gadījumā krēms jānoskalo ar ūdeni.
- Neuzklājiet krēmu uz iekšējiem orgāniem.
- Nelietojiet vairāk krēma, nekā noteicis ārsts.
- Pēc Aldara krēma uzklāšanas apstrādāto laukumu nedrīkst apsaitēt vai nosegt ar dažāda veida pārsējiem.
- Ja apstrādātajā ādas laukumā parādās nevēlamas blakusparādības, krēms jānomazgā ar maigām ziepēm un ūdeni. Kad nevēlamās blakusparādības izzudušas, krēma lietošanu var atsākt.
- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir izmainīta asinsaina.

Ņemot vērā Aldara iedarbības veidu, pastāv iespēja, ka krēms var pastiprināt ārstējamā laukumā esošo iekaisumu.

- Ja Jums tiek ārstētas par smailajām kondilomām dēvētās kārpas, ievērojiet šos papildu piesardzības pasākumus:

Ja kārpas atrodas zem priekšādas, katru dienu jāapmazgā dzimumlocekļa galviņa, vispirms atbīdot atpakaļ priekšādu. Ja šāda apmazgāšana netiek veikta, priekšāda var sašaurināties, pietūkt, tikt traumēta, var būt apgrūtināta tās atbīdīšana. Ja parādās minētie simptomi, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsazinās ar ārstu.

Ja Jums ir vaļējas čūlas vai brūces: nesāciet lietot Aldara krēmu, iekams vaļējas čūlas vai brūces nav sadziedētas.

Ja Jums ir kārpas uz iekšējām virsmām: neievadiet Aldara krēmu urīnizvadkanālā (atverē, pa kuru izplūst urīns), vagīnā (makstī), dzemdes kaklā un tūplī (resp., anālajā atverē un taisnajā zarnā).

Nelietojiet šīs zāles vairāk par vienu kursu, ja Jums ir kādu slimību vai citu zāļu izraisīti imūnās sistēmas funkcijas traucējumi. Ja Jums ir aizdomas par šādiem traucējumiem, pastāstiet par tiem ārstam.

Ja esat HIV pozitīvs, jums par to jāinformē ārsts, jo Aldara krēms HIV pozitīviem pacientiem iedarbojas mazāk efektīvi. Ja vēlaties stāties dzimumattiecībās, taču jums vēl joprojām ir kārpas, lietojiet Aldara krēmu pēc – un nevis pirms – dzimumakta. Aldara krēms var samazināt prezervatīvu un kontracepcijas diafragmu izturību, tāpēc dzimumakta laikā to nedrīkst atstāt uz ādas. Atcerieties, ka Aldara krēms nepasargā no HIV un citu seksuāli transmisīvo slimību nodošanas Jūsu partnerim.

- Ja Jums tiek ārstēta bazālo šūnu karcinoma vai aktīniskā keratoze, ievērojiet šos papildu piesardzības pasākumus:
 - Ārstējoties ar Aldara krēmu, nelietojiet sauļošanās lampas un neapmeklējiet solāriju, pēc iespējas izvairieties no saules gaismas. Atrodoties ārpus telpām, uzvelciet ādu aizsargājošu apģērbu un lietojiet cepuri ar platām malām.

Aldara krēma lietošanas laikā un laika posmā līdz sadzīšanai ārstējamais laukums var ievērojami atšķirties no normālas ādas.

Bērni un pusaudži

Lietošana bērniem un pusaudžiem nav ieteicama.

Citas zāles un Aldara krēms

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nav zināmas nevienas zāles, kas būtu nesaderīgas ar Aldara krēmu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamo risku un ieguvumus, lietojot Aldara krēmu grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta tieša vai netieša negatīva Aldara krēma ietekme uz grūtniecību.

Laikā, kad lietojat Aldara krēmu, Jūs nedrīkstat barot ar krūti zīdaiņi, jo nav zināms, vai imūnvimods neiekļūst mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai prasktiski neietekmē speju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Aldara krēms satur metilhidroksibenzoātu, propilhidroksibenzoātu, cetilspirtu, stearilspirtu un benzilspirtu

Metilhidroksibenzoāts (E218) un propilhidroksibenzoāts (E216) var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, pēc kāda laika). Cetilspirts un stearilspirts var izraisīt lokālas ādas reakcijas (piem., kontaktdermatītu).

Šīs zāles satur 5 mg benzilspirta katrā paciņā. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas un vieglu lokālu kairinājumu.

3. Kā lietot Aldara krēmu

Bērniem un pusaudžiem:

Lietošana bērniem un pusaudžiem nav ieteicama.

Pieaugušajiem:

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Pirms un pēc krēma uzklāšanas rūpīgi nomazgājiet rokas. Pēc Aldara krēma uzklāšanas nenosedziet ārstējamo laukumu ar jebkādiem pārsējiem.

Ikreiz, kad lietojat krēmu, izmantojiet jaunu, neatvērtu paciņu. Izmetiet atvērtas paciņas ar neizlietoto krēmu. Neuzglabāiet atvērtas paciņas lietošanai nākamajā reizē.

Ārstējot kārpas, bazālo šūnu karcinomu un aktīnisko keratozi, krēma lietošanas biežums un ilgums atšķiras (sk. norādījumus, kas attiecas uz šīm saslimšanām).

Aldara krēma lietošanas norādījumi



• Ja jums tiek ārstētas par smailajām kondilomām dēvētās ģenitāliju kārpas:

Lietošanas norādījumi (P, T, Pt)

1. Pirms gulētiešanas nomazgājiet rokas un ārstējamo laukumu ar maigām ziepēm un ūdeni. Rūpīgi nosusiniet.
2. Atveriet jaunu paciņu un izspiediet krēmu uz pirksta.
3. Uzklājiet plānu krēma kārtiņu uz tīrām, sausām kārpiņām un viegli iemasējiet krēmu ādā, līdz tas vairs nav redzams.

4. Pēc krēma uzklāšanas izmetiet atvērto paciņu un nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm.
5. Atstājiet Aldara krēmu uz ādas 6 līdz 10 stundas. Šajā laikā nemazgājieties zem dušas vai vannā.
6. Pēc 6 līdz 10 stundām ar Aldara krēmu apstrādāto ādas laukumu nomazgājiet ar maigām ziepēm un ūdeni.

Lietojiet Aldara krēmu 3 reizes nedēļā. Piemēram, uzklājiet krēmu pirmdienās, trešdienās un piektdienās. Ar vienā paciņā esošu krēmu var apstrādāt 20 cm² (apm. 3 kvadrātcollas) lielu laukumu.

Ja kārpas atrodas zem priekšādas, katru dienu jāapmazgā dzimumlocekļa galviņa, vispirms atbīdot atpakaļ priekšādu (sadaļā 2 sk. "Īpaša piesardzība, lietojot Aldara krēmu:").

Turpiniet lietot Aldara krēmu saskaņā ar ārsta norādījumiem tik ilgi, līdz āda pilnībā attīrīta no kārpām (pusei sieviešu, kam attīrīšana ir veiksmīga, tai nepieciešamas 8 nedēļas, savukārt pusei šādu vīriešu nepieciešamas 12 nedēļas, bet dažiem pacientiem kārpas var pazust jau 4 nedēļās).

Nevienā gadījumā, kad parādījušās kārpas, nelietojiet Aldara krēmu ilgāk par 16 nedēļām.

Ja Jums šķiet, ka Aldara krēma iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

● **Ja Jums tiek ārstēta bazālo šūnu karcinoma:**

Lietošanas norādījumi (P, O, T, C, Pt)

1. Pirms gulētiešanas nomazgājiet rokas un ārstējamo laukumu ar maigām ziepēm un ūdeni. Rūpīgi nosusiniet.
2. Atveriet jaunu paciņu un izspiediet krēmu uz pirksta.
3. Uzklājiet Aldara krēmu uz ārstējamā laukuma un 1 cm (apmēram puscollu) platā ādas joslā ap to. Viegli iemasējiet krēmu ādā, līdz tas vairs nav redzams.
4. Pēc krēma uzklāšanas izmetiet atvērto paciņu. Nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm.
5. Atstājiet Aldara krēmu uz ādas aptuveni 8 stundas. Šajā laikā nemazgājieties zem dušas vai vannā.
6. Pēc aptuveni 8 stundām ar Aldara krēmu apstrādāto ādas laukumu nomazgājiet ar maigām ziepēm un ūdeni.

6 nedēļas ilgā laika posmā ik nedēļu 5 dienas pēc kārtas uzklājiet tik daudz Aldara krēma, lai nosegtu ārstējamo laukumu un 1 cm (apmēram puscollu) platu ādas joslu ap to. Piemēram, uzklājiet krēmu no pirmdienas līdz piektdienai. Sestdienās un svētdienās krēmu neuzklājiet.

● **Ja Jums tiek ārstēta aktīniskā keratoze:**

Lietošanas norādījumi (P, T, Pt)

1. Pirms gulētiešanas nomazgājiet rokas un ārstējamo laukumu ar maigām ziepēm un ūdeni. Rūpīgi nosusiniet.
2. Atveriet jaunu paciņu un izspiediet krēmu uz pirksta.
3. Uzklājiet krēmu uz ārstējamā laukuma. Viegli iemasējiet krēmu ādā, līdz tas vairs nav redzams.
4. Pēc krēma uzklāšanas izmetiet atvērto paciņu. Nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm.
5. Atstājiet Aldara krēmu uz ādas aptuveni 8 stundas. Šajā laikā nemazgājieties zem dušas vai vannā.
6. Pēc aptuveni 8 stundām ar Aldara krēmu apstrādāto ādas laukumu nomazgājiet ar maigām ziepēm un ūdeni.

Lietojiet Aldara krēmu 3 reizes nedēļā. Piemēram, uzklājiet krēmu pirmdienās, trešdienās un piektdienās. Ar vienā paciņā esošu krēmu var apstrādāt 25 cm² (apm. 4 kvadrātcollas) lielu laukumu. Turpiniet krēma lietošanu 4 nedēļas. Paejot četrām nedēļām pēc pirmā ārstēšanas kursa beigām, ārsts novērtēs jūsu ādas stāvokli. Ja ādas bojājumi nebūs pilnīgi izzuduši, iespējams, ka ārstēšanu nāksies turpināt vēl četras nedēļas.

Ja esat lietojis Aldara krēmu vairāk, nekā noteikts

Nomazgājiet lieko krēmu ar maigām ziepēm un ūdeni. Kad izzudušas jebkādas ādas reakcijas, ārstēšanu var turpināt.

Ja esat nejausi norijis Aldara krēmu, lūdzu, sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Aldara krēmu

Ja esat aizmirsis uzklāt kārtējo devu, uzklājiet krēmu tad, līdzko par to atceraties, un turpiniet lietot zāles pēc parastās shēmas. Nelietojiet krēmu vairāk kā vienu reizi dienā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Blakusparādību biežums tiek klasificēts šādi:

Ļoti biežas blakusparādības (to rašanās iespējama vairāk nekā 1 no 10 pacientiem).

Biežas blakusparādības (to rašanās iespējama mazāk nekā 1 no 10 pacientiem).

Retākas blakusparādības (to rašanās iespējama mazāk nekā 1 no 100 pacientiem).

Retas blakusparādības (to rašanās iespējama mazāk nekā 1 no 1000 pacientiem).

Ļoti retas blakusparādības (to rašanās iespējama mazāk nekā 1 no 10000 pacientiem).

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Aldara krēma lietošanas laikā pasliktnās Jūsu pašsajūta, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu cik ātri vien iespējams.

Vietās, kur uzklāts Aldara krēms, dažiem pacientiem ir mainījusies ādas krāsa. Lai gan ar laiku šīs izmaiņas mēdz samazināties, dažiem pacientiem tās var būt paliekošas.

Ja Jūsu āda uz Aldara krēmu reaģē nevēlamā veidā, pārtrauciet krēma lietošanu, nomazgājiet ādu ar maigām ziepēm un ūdeni un sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Dažiem pacientiem tika novērotas asinsainas izmaiņas. Tas var padarīt Jūs uzņēmīgāku pret infekcijām, Jums var pastiprināti rasties zilumi un var radīt nogurumu. Ja novērojat kādu no šiem simptomiem, informējiet par to savu ārstu.

Smagas ādas reakcijas novērotas reti. Ja novērojat ādas bojājumus vai plankumus uz ādas, kas sākotnēji ir kā mazi sārti plankumi un progresē kļūstot līdzīgi miniatūriem mērķiem, ar iespējams tādiem simptomiem, kā nieze, drudzis, vispārēja vājuma sajūta, sāpes locītavās, redzes traucējumi, dedzinoša, sāpīga vai niezoša sajūta acīs un čūla mutē, nekavējoties pārtrauciet Aldara lietošanu un pastāstiet par to savam ārstam.

Dažiem pacientiem novērots matu zudums uz ārstējamajiem ādas laukumiem vai tiem tuvumā esošiem laukumiem.

● Ja Jums tiek ārstētas par smailajām kondilomām dēvētās ģenitāliju kārpas:

Daudzi no nevēlamajiem Aldara krēma blakusefektiem rodas tāpēc, ka tas iedarbojas uz ādu lokāli.

Ļoti bieži sastopamie blakusefekti ir apsārtums (61% pacientu), epitēlija bojājumi (30% pacientu), atslāņošanās un pietūkums. Var būt arī zemādas sacietējumi, mazas vaļējas čūliņas, krevelītes, kas izveidojas ārstēšanas laikā, sīki pūslīši zem ādas. Reizēm Aldara krēma uzklāšanas vietās mēdz būt nieze (32% pacientu), dedzinoša sajūta (26% pacientu) vai sāpīgums (8% pacientu). Vairums šo ādas reakciju ir vieglas, un ādas stāvoklis normalizējas 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas beigām.

Bieži (4% gadījumu vai vēl retāk) novērojamas galvassāpes, **retāk** temperatūras paaugstināšanās un gripai līdzīgi simptomi muskuļu un locītavu sāpes, dzemdes noslīdējums, sāpes dzimumakta laikā sievietēm, apgrūtināta erekcija, pastiprināta svīšana, nelabums, kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi, troksnis ausīs, piesārtums, nespēks, reiboņi, migrēna, notirpums, bezmiegs, depresija, apetītes zudums, limfmezglu pietūkums, baktēriju, vīrusu un sēnīšu infekcijas (piem., herpes), maksts infekcijas (t. sk. kandidoze), klepus un saaukstēšanās, ko pavada sāpes kaklā.

Ļoti reti vērojamas smagas un sāpīgas reakcijas, galvenokārt tad, ja lietots vairāk krēma, nekā noteicis ārsts. Sāpīgas ādas reakcijas pie maksts atveres dažām sievietēm ļoti retos gadījumos var apgrūtināt urināciju. Šādos gadījumos nekavējoties jāvēršas pie mediķiem pēc palīdzības.

● Ja Jums tiek ārstēta bazālo šūnu karcinoma:

Daudzi nevēlamie Aldara krēma blakusefekti rodas tāpēc, ka tas iedarbojas uz ādu lokāli. Lokālas ādas reakcijas var liecināt, ka zāles iedarbojas, kā paredzēts.

Ļoti bieži apstrādātajā ādas laukumā var būt neliela nieze.

Bieži sastopamie blakusefekti ir notirpums, nelieli uztūkumi, sāpes, dedzināšana, ādas kairinājums, asiņošana, apsārtums vai izsitumi.

Ja ādas reakcijas ārstēšanas laikā kļūst pārāk izteiktas un nepatīkamas, dariet to zināmu ārstam. Ārsts jums var likt uz dažām dienām pārtraukt Aldara krēma lietošanu, lai tādējādi ārstēšanas kursā nodrošinātu nelielu pauzi.

Ja izveidojas sastrutojums vai parādās kādas citas infekcijas pazīmes, informējiet par to ārstu. Līdztekus ādas reakcijām bieži vērojamas arī tādas blakusparādības kā limfmezglu pietūkums un muguras sāpes.

Retāk vērojamas izmaiņas ārstējamajā ādas laukumā (izdalījumi, iekaisums, pietūkums, kreveļošānās, ādas plaisāšana, pūslīši, dermatīts) vai uzbudināmība, nelabums, sausums mutē, gripai līdzīgi simptomi un nespēks.

● Ja Jums tiek ārstēta aktīniskā keratoze:

Daudzi nevēlamie Aldara krēma blakusefekti rodas tāpēc, ka tas iedarbojas uz ādu lokāli. Lokālas ādas reakcijas var liecināt, ka zāles iedarbojas, kā paredzēts.

Ļoti bieži apstrādātajā ādas laukumā var būt neliela nieze.

Bieži sastopamie blakusefekti ir sāpes, dedzināšana, ādas kairinājums vai apsārtums.

Ja ādas reakcijas ārstēšanas laikā kļūst pārāk izteiktas un nepatīkamas, dariet to zināmu ārstam. Ārsts Jums var likt uz dažām dienām pārtraukt Aldara krēma lietošanu, lai tādējādi ārstēšanas kursā nodrošinātu nelielu pauzi.

Ja izveidojas sastrutojums vai parādās kādas citas infekcijas pazīmes, informējiet par to ārstu. Līdztekus ādas reakcijām bieži vērojamas arī tādas blakusparādības kā galvassāpes, anoreksija, nelabums, muskuļu sāpes, locītavu sāpes un nespēks.

Retāk vērojamas izmaiņas ārstējamā ādas laukumā (asiņošana, iekaisumi, izdalījumi, paaugstināts jutīgums, pietūkums, nelieli uztūkumi, notirpums, kreveļošānās, sarētojumi, sačūlojumi, siltuma vai diskomforta sajūta) vai deguna gļotādas iekaisumi, apgrūtināta elpošana caur degunu, gripa vai gripas izpausmēm līdzīgi simptomi, depresija, acu kairinājums, plakstiņu pietūkums, sāpes kaklā, caureja, aktīniskās keratozes, apsārtumi, sejas pietūkums, čūlas, sāpes ekstremitātēs, paaugstināta temperatūra, vājums, trīce.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar <ārstu> <vai> <,> <farmaceitu> <vai medmāsu>. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aldara krēmu

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā!

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un tiešā iepakojuma pēc EXP.

Atvērtas paciņas nav izmantojamas atkārtoti.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aldara krēms satur

- Aktīvā viela ir imikvimods. Katra paciņa satur 250 mg krēma (100 mg krēma satur 5 mg imikvimoda).
- Pārējās sastāvdaļas ir izostearīnskābe, benzilspirts, cetilspirts, stearilspirts, baltais mīksts parafīns, polisorbāts 60, sorbīta stearāts, glicerīns, metilhidroksibenzoāts (E218), propilhidroksibenzoāts (E216), ksantāna gumija, attīrīts ūdens (skatīt arī 2. punktu "Aldara krēms satur metilhidroksibenzoātu, propilhidroksibenzoātu, cetilspirtu, stearilspirtu un benzilspirtu").

Aldara krēma ārējais izskats un iepakojums

- Katra Aldara 5% krēma paciņa satur 250 mg balta līdz viegli iedzeltena krēma.
- Katrā kārbā ir 12 vai 24 vienreiz lietojamas poliesteru/alumīnija folijas paciņas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Meda AB
Pipers väg 2
170 73 Solna
Zviedrija

Ražotājs

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Vācija

3M Health Care Limited
Derby Road
Loughborough
Leicestershire
LE11 5SF
United Kingdom / Lielbritānija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

България

Майлан ЕООД
бул. Ситняково 48, ет. 7
Офис сграда „Сердика Офиси“
1505 София
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

MEDA Pharma s.r.o.
Evropská 2590/33C
Prague 6 160 00
Tel: +420 222 004 400

Danmark

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

Deutschland

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel: +49 (0) 6172 888 01

Eesti

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

Ελλάδα

MEDA Pharmaceuticals A.E.
Αγίου Δημητρίου 63
17456 Αλιμος
Τηλ: +30 210 6 77 5690

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
Tel: +34 900 102 712

France

Mylan Medical SAS
40-44 rue Washington
75008 Paris
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Hagaløkkveien 26
1383 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

MEDA Pharma 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

BGP Products, Unipessoal, 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
Reprezentanța Romania
Calea Floreasca nr. 169A
Floreasca Business Park
014459 București
Tel.: +40372 579 000

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 235 059 90

Ireland

Mylan Ireland Limited
Newenham Court
Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Lyngháls 13
110 Reykjavík
Sími: +354 540 8000

Italia

Meda Pharma S.p.A.
Via Felice Casati, 20
20124 Milano
Tel: +39 039 73901

Κύπρος

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

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 52059367

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

MEDA Pharma spol. s r.o.
Trnavská cesta 50
821 02 Bratislava
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Meda Oy
Vaisalantie 4/Vaisalavägen 4
02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 720 9550

Sverige

Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Tel: +46 (0)8 630 1900

United Kingdom

Mylan Products Ltd.
Station Close
Potters Bar
Hertfordshire
EN6 1TL
Tel: +44 1707 853000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>