

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

ALDARA 5 % krém

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko obsahuje 12,5 mg imichimodu v 250 mg dermálneho krému (5 %).  
100 mg dermálneho krému obsahuje 5 mg imichimodu.

Pomocné látky so známym účinkom:

metylparabén (E218) 2,0 mg/g krému  
propylparabén (E216) 0,2 mg/g krému  
cetylalkohol 22,0 mg/g krému  
stearylalkohol 31,0 mg/g krému  
benzylalkohol 20,0 mg/g krému

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Dermálny krém  
Biely až mierne žltý krém.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Imichimodový krém je indikovaný na lokálnu liečbu:

- vonkajších genitálnych a perianálnych bradavíc (condylomata acuminata) u dospelých,
- malých povrchových bazocelulárnych karcinómov (sBCC) u dospelých,
- klinicky charakteristických, nehyperkeratotických, nezväčšených aktinických keratóz (AK) na tvári alebo na koži na temene hlavy u dospelých imunokompetentných pacientov, keď rozsah alebo počet lézií limituje účinnosť a/alebo akceptovateľnosť kryoterapie a iné postupy lokálnej liečby sú kontraindikované alebo menej vhodné.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Frekvencia aplikácie a trvanie liečby imichimodovým krémom sú pri rôznych indikáciách rôzne.

#### Bradavice vonkajších genitálií u dospelých

Imichimodový krém sa má podávať 3-krát týždenne (napríklad: v pondelok, v stredu a piatok alebo v utorok, vo štvrtok a v sobotu) predtým, ako obvykle chodievate spať a má zostať nanesený na pokožke 6 až 10 hodín. Liečba imichimodovým krémom má pokračovať až dotedy, kým viditeľné genitálne alebo perianálne bradavice nezmiznú alebo maximálne po dobu 16 týždňov pri jednom výskyte bradavíc.

O množstve, ktoré sa má aplikovať pozri časť 4.2 Spôsob podávania.

## Povrchové bazocelulárne karcinómy u dospelých

Aplikujte imichimodový krém po dobu 6 týždňov, 5-krát týždenne (napr.: pondelok až piatok) pred pravidelným spánkom a nechajte pôsobiť na pokožke po dobu približne 8 hodín. O množstve, ktoré sa má aplikovať pozri 4.2 Spôsob podávania.

## Aktinická keratóza u dospelých

Liečbu má začať a sledovať lekár. Imichimodový krém sa má aplikovať 3-krát týždenne (napr. v pondelok, stredu a piatok) počas 4 týždňov pred pravidelným spánkom a nechať pôsobiť na pokožke približne 8 hodín. Má sa aplikovať dostatočné množstvo krému, ktoré pokryje celú liečenú oblasť. Vyčistenie AK sa má vyhodnotiť po 4-týždňovom období bez liečby. Ak nejaké lézie pretrvávajú, má sa pokračovať v liečbe ďalšie 4 týždne.

Maximálna odporúčaná dávka je jedno vrecúško.

Má sa zväžiť prerušenie aplikácie, ak sa vyskytnú intenzívne lokálne zápalové reakcie (pozri časť 4.4), alebo ak sa spozoruje infekcia v mieste liečby. V uvedenom prípade je potrebné prijať ďalšie vhodné opatrenia. Každé liečebné obdobie nemá trvať dlhšie ako 4 týždne kvôli vynechaným dávkam alebo prestávkam v liečbe.

Ak liečená oblasť nevykazuje úplné vyliečenie pri následnom vyšetrení asi po 8 týždňoch od posledného 4-týždňového cyklu liečby, možno zväžiť dodatočný 4-týždňový cyklus liečby Aldarou.

Ak liečená lézia (lézie) vykazuje nedostatočnú odpoveď na Aldaru, odporúča sa iná liečba. Lézie aktinickej keratózy, ktoré sa vyliečili po jednom alebo dvoch cykloch liečby a následne sa opakovane vyskytli možno opätovne liečiť jedným alebo dvoma ďalšími cyklami krémom Aldara po minimálne 12 týždňovej prestávke v liečbe (pozri časť 5.1).

## Informácie, ktoré sa vzťahujú na všetky indikácie:

Ak sa vynechá dávka, pacient si má naniesť krém hneď ako si spomenie, a potom pokračuje podľa pravidelného harmonogramu. Krém sa však nemá aplikovať viac ako jedenkrát za deň.

## *Pediatrická populácia*

Použitie u pediatrických pacientov sa neodporúča. Nie sú k dispozícii údaje o použití imichimodu u detí a mladistvých na schválené indikácie.

Aldara sa nemá používať u detí s molluscum contagiosum vzhľadom na nedostatočnú účinnosť pri tejto indikácii (pozri časť 5.1).

## Spôsob podávania

### Bradavice vonkajších genitálií

Imichimodový krém sa má aplikovať formou tenkej vrstvy a rozotierať na povrchu čistej bradavice, až kým sa krém nestratí. Aplikujte ho iba na postihnuté oblasti a vyhýbajte sa jeho použitiu na vnútorných plochách. Imichimodový krém sa má aplikovať predtým, ako obvykle chodievate spať. Počas liečebného cyklu v trvaní 6 až 10 hodín sa treba vyvarovať sprchovaniu či kúpaniu. Po tomto čase je dôležité, aby sa imichimodový krém odstránil jemným mydlom a vodou. Použitie priveľkého množstva krému alebo prídlhý kontakt krému s pokožkou môže mať za následok silnú reakciu v oblasti, kde bol krém aplikovaný (pozri časť 4.4, 4.8 a 4.9). Vrecúško na jedno použitie postačuje na pokrytie plochy s bradavicami o veľkosti 20 cm<sup>2</sup> (približne 3 štvorcové palce). Keď sa vrecká otvoria, nemali by sa použiť opakovane. Pred a po aplikácii krému by sa mali ruky dôkladne umyť. Muži bez obriezky, ktorí si liečia bradavice pod predkožkou, by mali predkožku stiahnuť a denne si danú oblasť umývať (pozri časť 4.4).

## Povrchové bazocelulárne karcinómy

Pred aplikáciou imichimodového krému si pacienti majú omyť liečenú oblasť jemným mydlom a vodou a riadne ju osušiť. Má byť aplikované dostatočné množstvo krému, ktoré pokryje liečenú oblasť, vrátane pokožky okolo tumoru do vzdialenosti 1 cm. Krém má byť rozotieraný do liečenej oblasti až kým úplne nezmizne. Krém má byť aplikovaný pred pravidelným spánkom a má pôsobiť na pokožke po dobu približne 8 hodín. Počas tejto doby sa musí vynechať sprchovanie a kúpanie. Po tomto čase je potrebné, aby sa imichimodový krém odstránil jemným mydlom a vodou. Po otvorení sa vrecúška nesmú opäť použiť. Pred a po aplikácii krému je potrebné dôkladne si umyť ruky.

Odozva liečeného nádoru na imichimodový krém má byť zhodnotená 12 týždňov po ukončení liečby. V prípade, ak liečený nádor vykazuje nedostatočnú odozvu, má byť použitá iná terapia (pozri časť 4.4.).

V prípade, ak lokálne kožné reakcie na imichimodový krém spôsobia pacientovi nadmerné ťažkosti, alebo ak sa na liečenom mieste vyskytne infekcia, môže byť vymedzená na niekoľko dní prestávka (pozri časť 4.4.). V druhom uvedenom prípade majú byť vykonané príslušné opatrenia.

## Aktinická keratóza

Pred aplikáciou imichimodového krému si pacienti majú omyť liečenú oblasť jemným mydlom a vodou a riadne ju osušiť. Má sa aplikovať dostatočné množstvo krému, ktoré pokryje celú liečenú oblasť. Krém má byť rozotieraný do liečenej oblasti dokým úplne nezmizne. Krém sa má aplikovať pred pravidelným spánkom a nechať pôsobiť na pokožke približne 8 hodín. Počas tejto doby sa musí vynechať sprchovanie a kúpanie. Po tomto čase je potrebné, aby sa imichimodový krém odstránil jemným mydlom a vodou. Po otvorení sa vrecúška nesmú opäť použiť. Pred a po aplikácii krému je potrebné dôkladne si umyť ruky.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Bradavice vonkajších genitálií, povrchový bazocelulárny karcinóm a aktinická keratóza:

Vyhýbajte sa kontaktu s očami, perami a nosovými dierkami.

Imichimodový krém môže zhoršiť zápalové stavy pokožky.

Imichimodový krém sa má opatrne používať u pacientov s autoimunitnými ochoreniami (pozri časť 4.5). U týchto pacientov sa má venovať pozornosť vyváženiu prínosu liečby imichimodom v porovnaní s rizikom spojeným s možným zhoršením stavu z hľadiska autoimunitného ochorenia.

Imichimodový krém sa má opatrne používať u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov (pozri časť 4.5). Pozornosť sa má venovať vyváženiu prínosu liečby imichimodom v porovnaní s rizikom spojeným s možnosťou odmietnutia orgánu alebo ochorenia „štep - verzus - príjemca“.

Terapia imichimodovým krémom sa neodporúča dovedy, kým sa pokožka po akejkolvek predchádzajúcej liečbe alebo chirurgickom zákroku nezahojí. Použitie na poškodenú kožu môže viesť k zvýšeniu systémovej absorpcie imiquimodu, čo zvyšuje riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8 a 4.9).

Použitie okluzívneho obväzu sa v liečbe imichimodovým krémom neodporúča.

Pomocné látky metylhydroxybenzoát (E218) a propylhydroxybenzoát (E216) môžu spôsobiť alergické reakcie (s možným oneskorením). Cetylalkohol a stearylalkohol môžu spôsobiť miestne kožné reakcie

(t.j. kontaktnú dermatitídu). Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie a mierne lokálne podráždenie.

Vo vzácných prípadoch môžu už po niekoľkých aplikáciách imichimodového krému nastať silné lokálne zápalové reakcie, vrátane mokvajúcej kože alebo erózie. Lokálne zápalové reakcie môžu byť sprevádzané, prípadne im môžu predchádzať systémové príznaky podobné chrípke a symptómy ako nepokoj, predĺžené horúčkovité stavy, nauzea, myalgie a zimnice. Má sa uvažovať o prerušení aplikácie lieku.

Imichimod má byť použitý opatrne u pacientov so zníženou hematologickou rezervou (pozri časť 4.8d).

#### Bradavice vonkajších genitálií:

Skúsenosti s použitím imichimodového krému na liečenie bradavíc na predkožke u mužov sú obmedzené. Bezpečnostná databáza mužov bez obriezky, ktorí sa liečili aplikovaním imichimodového krému tri razy do týždňa a ktorí každodenne dodržiavali hygienu predkožky, obsahuje menej ako 100 pacientov. Iné štúdie, u ktorých sa každodenná pravidelná hygiena predkožky nedodržiavala, informujú o dvoch prípadoch ťažkej fimózy a jednom prípade zúženia, ktoré malo za následok obriezku. Liečba u tejto skupiny pacientov sa preto odporúča iba u mužov, ktorí sú schopní alebo ochotní dodržiavať každodennú pravidelnú hygienu predkožky. Prvotné príznaky zúženia môžu zahŕňať miestne reakcie pokožky (napr. erózia, zvredovenie, opuch, stvrdnutie) alebo stupňujúce sa ťažkosti so stiahnutím predkožky. Ak sa vyskytnú tieto symptómy, liečba sa má okamžite zastaviť. Vychádzajúc zo súčasného poznania, liečba uretrálnych, vnútrovaginálnych, cervikálnych, rektálnych alebo vnútroanálnych bradavíc sa neodporúča. Liečba imichimodovým krémom sa nemá začať u tkanív, na ktorých sa vyskytujú otvorené vredy alebo rany, dovtedy, kým sa daná oblasť nezahojí.

Miestne reakcie pokožky sú bežné, ako napríklad erytém, erózia, odieranie, odlupovanie a edém. Boli ohlásené aj iné miestne reakcie, ako sú napríklad stvrdnutie, zvredovenie, vytvorenie chrást a vytvorenie pľuzgierikov. Ak sa vyskytne nezniesiteľná reakcia pokožky, krém sa má odstrániť umytím príslušnej plochy slabým mydlom a vodou. V liečbe imichimodovým krémom možno pokračovať po zmiernení uvedenej reakcie pokožky. Riziko ťažkých miestnych reakcií pokožky sa môže zvýšiť, ak sa imichimod použije vo väčších dávkach, ako je odporúčané (pozri časť 4.2). Avšak aj u pacientov, ktorí použili imichimod v súlade s inštrukciami, boli v zriedkavých prípadoch pozorované ťažké miestne reakcie, ktoré si vyžiadali liečbu a/alebo mali za následok dočasnú pracovnú neschopnosť. Ak sa také reakcie objavili v uretrálnom priedochu, niektoré ženy mali v takom prípade problémy s močením, čo malo v niektorých prípadoch za následok katetrizáciu a liečbu postihnutej oblasti.

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s imichimodovým krémom aplikovaným okamžite po terapii inými liekmi aplikovanými na pokožku za účelom liečenia vonkajších genitálnych alebo perianálnych bradavíc. Imichimodový krém sa má z pokožky zmyť pred sexuálnym stykom. Imichimodový krém môže zoslabiť kondómy a pesary, preto sa ich súčasné použitie s imichimodovým krémom neodporúča.

U pacientov s imunitnými problémami sa opakované použitie imichimodového krému neodporúča.

Hoci obmedzené údaje ukázali zvýšenú mieru redukcie bradavíc u HIV pozitívnych pacientov, imichimodový krém sa nezdá byť v zmysle odstraňovania bradavíc u tejto skupiny pacientov natoľko efektívny.

#### Povrchový bazocelulárny karcinóm:

Liečba bazocelulárnych karcinómov imichimodom v oblasti do 1 cm od očných viečok, nosa, pier a vlasov nebola hodnotená.

Počas terapie až do vyliečenia môže postihnutá pokožka vyzeráť podstatne odlišne od normálnej pokožky. Lokálne kožné reakcie sú bežné, avšak intenzita týchto reakcií zvyčajne zoslabne počas

terapie alebo vymiznú po skončení terapie imichimodovým krémom. Existuje súvislosť medzi mierou úplného vymiznutia a intenzitou lokálnych kožných reakcií (napr. erytém). Tieto lokálne reakcie kože môžu súvisieť so stimuláciou lokálnej imunitnej odpovede. V prípade ak to vyžadujú pacienti ťažkosti alebo závažnosť lokálnej kožnej reakcie, môže byť vymedzená na niekoľko dní prestávka. S liečbou imichimodovým krémom je možné opäť začať po zmiernení kožnej reakcie.

Klinický výsledok terapie môže byť stanovený po regenerácii liečenej pokožky, približne 12 týždňov po ukončení liečby.

Neexistujú klinické skúsenosti s používaním imichimodového krému u pacientov s oslabeným imunitným systémom.

Neexistujú klinické skúsenosti u pacientov s rekurentnými a v minulosti liečenými sBCC, z toho dôvodu sa neodporúča použitie na tumory liečené v minulosti.

Podľa údajov z otvorených klinických štúdií väčšie tumory (> 7,25 cm<sup>2</sup>) sú menej náchylné reagovať na imichimodovú terapiu.

Liečená oblasť kože musí byť chránená pred vystavením sa slnečnému žiareniu.

### Aktinická keratóza

Pri léziách, klinicky netypických pre AK alebo pri podozrení na malignitu sa má vykonať biopsia, aby sa stanovila správna liečba.

Imichimod nebol vyhodnotený z hľadiska liečby aktinických keratóz na očných viečkach, vo vnútri nosných dierok alebo uší, alebo v oblasti pier vo vnútri tzv. línie na perách (červený okraj).

Je len veľmi málo údajov o použití imichimodu na liečbu aktinických keratóz na anatomických miestach iných ako tvár alebo koža na temene hlavy. Údaje, ktoré sú k dispozícii, o aktinických keratózach na predlaktiach a rukách nepodporujú jeho účinnosť pri tejto indikácii, a preto sa také použitie neodporúča.

Imichimod sa neodporúča na liečbu lézií AK so zjavnou hyperkeratózou alebo hypertrofiou prejavovanou ako zrohovatenie kože.

Počas liečby až do vyliečenia sa postihnutá koža bude pravdepodobne javiť značne odlišne ako normálna pokožka. Lokálne kožné reakcie sú časté, ale počas liečby zvyčajne strácajú na intenzite, alebo vymiznú po zastavení terapie imichimodovým krémom. Existuje spojenie medzi mierou úplného vymiznutia lézií a intenzitou lokálnych kožných reakcií (napr. erytému). Tieto lokálne kožné reakcie môžu súvisieť so stimuláciou lokálnej imunitnej odpovede. Ak si to vyžadujú ťažkosti pacienta alebo intenzita lokálnej kožnej reakcie, môže sa liečba na niekoľko dní prerušiť. Liečba imichimodovým krémom sa môže obnoviť potom, ako sa kožná reakcia zmiernila.

Kvôli vynechaným dávkam alebo prestávkam každé obdobie liečby nesmie byť dlhšie ako 4 týždne.

Klinický dopad liečby sa môže stanoviť po regenerácii liečenej kože, asi 4-8 týždňov po ukončení liečby.

Neexistuje žiadna klinická skúsenosť s použitím imichimodového krému u pacientov s porušenou imunitou.

Informácie o opätovnej liečbe lézií aktinickej keratózy, ktoré sa vyliečili po jednom alebo dvoch cykloch liečby a následne sa opakované vyskytli sú uvedené v časti 4.2 a 5.1.

Údaje z otvorenej klinickej štúdie naznačujú, že pacienti s viac ako 8 léziami AK vykazovali zníženú mieru ich úplného vymiznutia v porovnaní s pacientmi s menej ako 8 léziami.

Liečený povrch kože sa má chrániť pred vystavením slnečnému žiareniu.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neboli vykonané žiadne štúdie interakcie. Týka sa to štúdií interakcií s liekmi na potlačenie imunitnej reakcie. Interakcie so systémovými liekmi by boli obmedzené minimálnou perkutánnou absorpciou imichimodového krému.

Kvôli imunostimulačným vlastnostiam imichimodového krému sa má krém u pacientov, ktorí dostávali imunosupresívne lieky, používať opatrne (pozri časť 4.4).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Pre imichimod nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o používaní počas gravidity. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé pôsobenie vzhľadom na graviditu, vývoj embrya/plodu, pôrod alebo vývoj po narodení (pozri časť 5.3). Pri predpisovaní tehotným ženám sa má postupovať opatrne.

##### Laktácia

Keďže po použití jednej a viacerých lokálnych dávok sa nedajú zistiť žiadne merateľné hladiny (> 5 ng/ml) imichimodu v sére, nemožno jednoznačne radiť, či krém použiť alebo nepoužiť u dojčiacich matiek.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Krém Aldara nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

a) Všeobecný popis:

##### Bradavice vonkajších genitálií:

V pilotných štúdiách s dávkovaním 3-krát týždenne boli najčastejšie hlásené nežiaduce účinky lieku, považované za pravdepodobne alebo možno súvisiace s liečbou imichimodovým krémom, reakcie v mieste aplikácie na mieste liečby bradavice (33,7 % pacientov liečených imichimodom). Boli tiež zaznamenané niektoré systémové nežiaduce účinky, vrátane bolestí hlavy (3,7 %), symptómov podobných chrípke (1,1 %) a bolestí svalov (1,5 %).

Pacientmi hlásené nežiaduce účinky, u 2292 pacientov liečených imichimodovým krémom, v placebom kontrolovaných a otvorených klinických štúdiách, sú uvedené nižšie. Tieto nežiaduce účinky sú považované za prinajmenšom možno príčinne súvisiace s liečbou imichimodom.

##### Povrchový bazocelulárny karcinóm:

V štúdiách s dávkovaním 5-krát týždenne sa u 58 % pacientov vyskytol najmenej jeden nežiaduci účinok. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky z klinických štúdií považované za pravdepodobne alebo možno súvisiace s imichimodovým krémom sú poruchy v mieste aplikácie s frekvenciou 28,1 %. U pacientov používajúcich imichimodový krém boli hlásené aj niektoré systémové nežiaduce účinky, vrátane bolestí chrbta (1,1 %) a symptómov podobných chrípke (0,5 %).

Pacientmi hlásené nežiaduce účinky, u 185 pacientov s povrchovým bazocelulárnym karcinómom liečených imichimodovým krémom v placebom kontrolovanej klinickej štúdií fázy III, sú uvedené

nižšie. Tieto nežiaduce účinky sú považované za prinajmenšom možno príčinne súvisiace s liečbou imichimodovým krémom.

### Aktinická keratóza

V pivotných skúškach s dávkovaním 3-krát týždenne počas 2 cyklov liečby, každý cyklus po 4 týždňoch, 56 % pacientov liečených imichimodom hlásilo minimálne jeden nežiaduci účinok. Najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom, o ktorom sa usudzovalo, že je pravdepodobne alebo možno spojený s použitím imichimodového krému, boli reakcie v mieste aplikácie (22 % pacientov liečených imichimodom). U pacientov liečených imichimodom boli hlásené niektoré systémové nežiaduce reakcie, vrátane myalgie (2%).

Pacientmi hlásené nežiaduce účinky u 252 pacientov liečených imichimodovým krémom v klinickej štúdií fázy III kontrolovanej vehikulum, sú uvedené nižšie. Tieto nežiaduce účinky sú považované za prinajmenšom možno príčinne súvisiace s liečbou imichimodovým krémom.

b) Tabuľka nežiaducich účinkov:

Frekvencie sú označované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). Menej frekvencované prípady z klinických štúdií sa tu neuvádzajú.

|  | <b><u>Bradavice vonkajších genitálií (3x týžd./16 týžd.) N=2292</u></b> | <b><u>Povrchový bazocelulárny karcinóm (5x/týžd., 6 týžd.) N=185</u></b> | <b><u>Aktinická keratóza (3x/týžd., 4 alebo 8 týžd.) N=252</u></b> |
|--|---|--|--|
| <b><u>Infekcie a nákazy:</u></b>                   |   |  |  |
| infekcia   | časté   | časté  | menej časté  |
| pustuly  |   | časté  | menej časté  |
| herpes simplex                                     | menej časté   |  |  |
| genitálna kandidóza                                | menej časté   |  |  |
| vaginitída   | menej časté   |  |  |
| bakteriálna infekcia                               | menej časté   |  |  |
| hubová infekcia                                    | menej časté   |  |  |
| infekcia horných dýchacích ciest                   | menej časté   |  |  |
| vulvitída  | menej časté   |  |  |
| rinitída   |   |  | menej časté  |
| chrípka  |   |  | menej časté  |
| <b><u>Poruchy krvi a lymfatického systému:</u></b> |   |  |  |
| lymfadenopatia                                     | menej časté   | časté  | menej časté  |
| <b><u>Poruchy metabolizmu a výživy:</u></b>        |   |  |  |
| anorexia   | menej časté   |  | časté  |
| <b><u>Psychické poruchy</u></b>                    |   |  |  |
| nespavosť  | menej časté   |  |  |
| depresia   | menej časté   |  | menej časté  |
| dráždivosť   |   | menej časté  |  |
| <b><u>Poruchy nervového systému:</u></b>           |   |  |  |
| bolesť hlavy                                       | časté   |  | časté  |
| parestézia   | menej časté   |  |  |
| závrat   | menej časté   |  |  |
| migréna  | menej časté   |  |  |



|  |             |             |             |
|--|-------------|-------------|-------------|
| somnolencia  | menej časté |             |             |
| <b>Poruchy oka</b>   |             |             |             |
| podráždenie spojoviek  |             |             | menej časté |
| opuch očných viečok  |             |             | menej časté |
| <b>Poruchy ucha<br/>a labyrintu:</b>                                       |             |             |             |
| tinitus  | menej časté |             |             |
| <b>Poruchy ciev:</b>   |             |             |             |
| sčervenenie  | menej časté |             |             |
| <b>Poruchy dýchacej<br/>sústavy, hrudníka<br/>a mediastína:</b>            |             |             |             |
| faryngitída  | menej časté |             |             |
| rinitída   | menej časté |             |             |
| upchatie nosa  |             |             | menej časté |
| bolesť hrtana a hltana   |             |             | menej časté |
| <b>Poruchy<br/>gastrointestinálneho<br/>traktu:</b>                        |             |             |             |
| nauzea   | časté       | menej časté | časté       |
| bolesť brucha  | menej časté |             |             |
| hnačka   | menej časté |             | menej časté |
| vracanie   | menej časté |             |             |
| rektálna porucha   | menej časté |             |             |
| tenezmus konečníka   | menej časté |             |             |
| suchosť v ústach   |             | menej časté |             |
| <b>Poruchy kože<br/>a podkožného<br/>tkaniva:</b>                          |             |             |             |
| pruritus   | menej časté |             |             |
| dermatitída  | menej časté | menej časté |             |
| folikulitída   | menej časté |             |             |
| erytematózna vyrážka   | menej časté |             |             |
| ekzém  | menej časté |             |             |
| vyrážka  | menej časté |             |             |
| nadmerné potenie   | menej časté |             |             |
| urtikária  | menej časté |             |             |
| aktinická keratóza   |             |             | menej časté |
| erytém   |             |             | menej časté |
| opuch tváre  |             |             | menej časté |
| kožný vred   |             |             | menej časté |
| <b>Poruchy kostrovej a<br/>svalovej sústavy a<br/>spojivového tkaniva:</b> |             |             |             |
| myalgia  | časté       |             | časté       |
| artralgia  | menej časté |             | časté       |
| bolesť chrbta  | menej časté | časté       |             |
| bolesť končatín  |             |             | menej časté |
| <b>Poruchy obličiek<br/>a močových ciest:</b>                              |             |             |             |
| dyzúria  | menej časté |             |             |
| <b>Poruchy<br/>reprodukčného<br/>systému a prsníkov:</b>                   |             |             |             |

|  |             |             |             |
|--|-------------|-------------|-------------|
| genitálna bolesť u mužov                           | menej časté |             |             |
| choroby penisu                                     | menej časté |             |             |
| dyspareúnia  | menej časté |             |             |
| erektilná dysfunkcia                               | menej časté |             |             |
| uterovaginálny prolaps                             | menej časté |             |             |
| vaginálna bolesť                                   | menej časté |             |             |
| atrofická vaginitída                               | menej časté |             |             |
| choroby vulvy                                      | menej časté |             |             |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</b> |             |             |             |
| pruritus v mieste aplikácie (v m.a.)               | veľmi časté | veľmi časté | veľmi časté |
| bolesť v m.a.                                      | veľmi časté | časté       | časté       |
| pálenie v m.a.                                     | časté       | časté       | časté       |
| podráždenie v m.a.                                 | časté       | časté       | časté       |
| reakcia v m.a.                                     |             |             | časté       |
| únava  | časté       |             | časté       |
| pyrexia  | menej časté |             | menej časté |
| príznaky podobné chrípke                           | menej časté | menej časté |             |
| bolesť   | menej časté |             |             |
| asténia  | menej časté |             | menej časté |
| nevoľnosť  | menej časté |             |             |
| zimnica  | menej časté |             | menej časté |
| dermatitída v m.a.                                 |             |             | menej časté |
| krvácanie v m.a.                                   |             | časté       | menej časté |
| sekrét v m.a.                                      |             | menej časté | menej časté |
| erytém v m.a.                                      |             | časté       | časté       |
| zápal v m.a.                                       |             | menej časté |             |
| edém v m.a.  |             | menej časté | menej časté |
| bradavice v m.a.                                   |             | časté       | menej časté |
| parestéza v m.a.                                   |             | časté       | menej časté |
| vyrážka v m.a.                                     |             | časté       |             |
| chrastovitosť v m.a.                               |             | menej časté | menej časté |
| jazva v m.a.                                       |             |             | menej časté |
| pretrhnutie kože v m.a.                            |             | menej časté |             |
| hyperestézia v m.a.                                |             |             | menej časté |
| vezikuly v m.a.                                    |             | menej časté | menej časté |
| opuch v m.a.                                       |             | menej časté | menej časté |
| vred v m.a.  |             |             | menej časté |
| teplo v m.a.                                       |             |             | menej časté |
| letargia   |             | menej časté |             |
| nepříjemné pocity                                  |             |             | menej časté |
| zápal  |             |             | menej časté |

c) Často sa vyskytujúce nežiaduce účinky:

Bradavice vonkajších genitálií:

Skúšajúci v placebom kontrolovaných štúdiách boli požiadaní o zhodnotenie protokolom stanovených klinických znakov (kožné reakcie). Zhodnotenie protokolom stanovených klinických znakov ukázalo,

že v týchto placebom kontrolovaných klinických štúdiách imichimodového krému, aplikovaného trikrát týždenne (pozri v časť 4.4) boli časté lokálne kožné reakcie vrátane erytému (61 %), erózie (30 %), exkoriácie (23 %) a edému (14 %). Lokálne kožné reakcie ako napríklad erytém sú pravdepodobne rozšírením farmakologického efektu imichimodového krému.

V placebom kontrolovaných štúdiách boli tiež zaznamenané kožné reakcie na vzdialenejších častiach kože, hlavne erytém (44 %). Tieto reakcie sa vyskytli na miestach bez bradavíc, ktoré mohli prísť do kontaktu s imichimodovým krémom. Väčšina kožných reakcií bola miernej až strednej závažnosti a vymizla do 2 týždňov po prerušení liečby. Avšak v niektorých prípadoch boli tieto reakcie závažné, vyžadujúce liečbu a/alebo spôsobujúce neschopnosť. Vo veľmi zriedkavých prípadoch, závažné reakcie v oblasti močovej rúry mali za následok ťažkosti pri močení u žien (pozri časť 4.4.).

#### Povrchový bazocelulárny karcinóm:

Skúšajúci v placebom kontrolovaných klinických štúdiách boli požiadaní o zhodnotenie protokolom stanovených klinických znakov (kožné reakcie). Zhodnotenie týchto protokolom stanovených klinických znakov ukázalo, že v týchto štúdiách imichimodového krému, aplikovaného 5-krát týždenne, boli veľmi časté závažné erytémy (31 %), závažné erózie (13 %) a závažná chrastovitosť (19 %). Lokálne kožné reakcie, ako napríklad erytém sú pravdepodobne rozšírením farmakologického efektu imichimodového krému.

Počas liečby imichimodom boli pozorované kožné infekcie. I keď nespôsobili závažné následky, možnosť infikovania narušenej kože musí byť stále braná do úvahy.

#### Aktinická keratóza

Svrbenie na cieľovom mieste (14 %) a pálenie na cieľovom mieste (5 %) boli najčastejšie sa vyskytujúce reakciami v mieste aplikácie v klinických štúdiách s imichimodovým krémom, aplikovaným 3-krát týždenne počas 4 alebo 8 týždňov. Závažný erytém (24 %) a závažná chrastovitosť (20 %) boli veľmi časté. Lokálne kožné reakcie, ako napr. erytém, sú pravdepodobne pokračovaním farmakologického účinku imichimodového krému. Pozri časť 4.2 a 4.4, kde sú informácie o prestávkach v liečbe.

Počas liečby s imichimodom boli zaznamenané kožné infekcie. Hoci nedošlo k závažným následkom, má sa vždy zväžiť možnosť infekcie porušenej kože.

d) Nežiaduce účinky aplikovateľné na všetky indikácie:

Po aplikácii imichimodového krému boli zaznamenané správy o miestnej hypopigmentácii a hyperpigmentácii. Následné správy naznačujú, že tieto zmeny farby pokožky môžu byť u niektorých pacientov trvalé. V následnom päťročnom sledovaní 162 pacientov po liečbe malých povrchových bazocelulárnych karcinómov (sBCC) sa pozorovala mierna hypopigmentácia u 37 % pacientov a stredne závažná hypopigmentácia sa pozorovala u 6 % pacientov. 56 % pacientov nemalo hypopigmentáciu; hyperpigmentácia nebola hlásená.

Klinické štúdie, ktoré vyhodnocovali použitie imichimodu na liečbu aktinickej keratózy, odhalili 0,4 % (5/1214) frekvenciu alopecie v mieste liečby alebo okolitej oblasti. Po uvedení na trh boli zaznamenané správy o predpokladanej alopecii počas liečby BCC a EGW.

V klinických štúdiách bola pozorovaná redukcia hemoglobínu, bielych krviniek, absolútneho množstva neutrofilov a krvných doštičiek. Tieto redukcie nie sú považované za klinicky významné u pacientov s normálnou hematologickou rezervou. Pacienti so zníženou hematologickou rezervou neboli predmetom klinických štúdií. Znížené hodnoty hematologických parametrov, ktoré vyžadujú klinický zásah, boli hlásené zo skúseností po uvedení na trh. Po uvedení lieku na trh sa hlásili zvýšené pečenevé enzýmy.

Dostali sme aj hlásenia vzácnych prípadov exacerbácie autoimunitných ochorení.

Z klinických štúdií boli hlásené zriedkavé prípady kožných reakcií na vzdialenejších častiach kože, vrátane erythema multiformae. Z postmarketingových skúseností boli hlásené závažné kožné nežiaduce účinky zahŕňajúce erythema multiformae, Stevenson - Johnsonov syndróm alebo kožný lupus erythematosus.

e) Pediatrická populácia:

Imichimod sa skúmal v kontrolovaných klinických štúdiách s pediatrickými pacientmi (pozri časť 4.2 a 5.1). Neboli žiadne známky systémových reakcií. Reakcie v mieste aplikácie sa vyskytli častejšie po imichimode než po vehikule, no incidencia a intenzita týchto reakcií nebola rozdielna od tých, ktoré sa pozorovali pri schválených indikáciách u dospelých. U pediatrických pacientov neboli žiadne dôkazy závažných nežiaducich účinkov spôsobených imichimodom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9. Predávkovanie**

V dôsledku minimálneho perkutánneho vstrebávania je pri lokálnom aplikovaní imichimodového krému systémové predávkovanie nepravdepodobné. Štúdie s králikmi ukázali, že dermálna smrteľná dávka je vyššia ako 5 g/kg. Trvalé dermálne predávkovanie použitím nadmerného množstva imichimodového krému by mohlo mať za následok ťažké miestne kožné reakcie.

Po náhodnom prehltnutí jednej dávky 200 mg imichimodu, čo zodpovedá obsahu približne 16 vrecúšok by sa mohla vyskytnúť nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy, myalgia a teplota. Klinicky najzávažnejším nežiaducim účinkom hláseným v súvislosti s opakovaným orálnym užitím dávky  $\geq 200$  mg bola hypotenzia, ktorá bola potlačená následnou orálnou, respektíve intravenóznou aplikáciou tekutiny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: chemoterapeutiká pre aktuálne užívanie, antivírové, ATC kód: D06BB10

Imichimod je modifikátor imunitnej odozvy. Saturovateľné závažné štúdie tvrdia, že na reagujúcich imunitných bunkách existuje membránový receptor na imichimod. Imichimod nemá žiadnu priamu antivírovú aktivitu. U živočíšnych modelov je imichimod efektívny proti vírovým infekciám a funguje ako antitumorový činiteľ hlavne indukciou alfa interferonu a iných imunoregulačných látok v bunkách imunitného systému. Indukcia alfa interferonu a iných imunoregulačných látok v bunkách imunitného systému, ako následok aplikácie imichimodového krému na tkanivo genitálnych bradavíc, bola tiež demonštrovaná v klinických štúdiách.

Vo farmakokinetickej štúdií bol po miestnej aplikácii imichimodu preukázaný nárast systémových hladín interferónu alfa a ostatných cytokínov.

Bradavice vonkajších genitálií:

Klinická účinnosť:

Výsledky troch základných štúdií účinnosti, fáza III, ukázali, že liečba imichimodom v trvaní šiestnástich týždňov bola podstatne účinnejšia ako liečba, pri ktorej sa použilo vehikulum, ako bolo zistené porovnaním úplného odstránenia liečených bradavíc.

U 119 pacientok liečených použitím imichimodu bola celková miera úplného odstránenia 60 % v porovnaní s 20% u 105 pacientok, u ktorých sa pri liečení použilo vehikulum (95 % CI pre rozdiel miery: 20 % k 61 %,  $p < 0,001$ ). U tých pacientok liečených imichimodom, u ktorých došlo k úplnému odstráneniu ich bradavíc, predstavovala priemerná doba odstraňovania bradavíc 8 týždňov.

U 157 pacientov liečených imichimodom bola celková miera úplného odstránenia 23 % v porovnaní s 5 % u 161 pacientov, u ktorých sa pri liečení použilo vehikulum (95 % CI pre rozdiel miery: 3 % k 36 %,  $p < 0,001$ ). U tých pacientov liečených imichimodom, u ktorých došlo k úplnému odstráneniu ich bradavíc, predstavovala priemerná doba odstraňovania bradavíc 12 týždňov.

#### Povrchový bazocelulárny karcinóm:

Klinická účinnosť:

Účinnosť imichimodu aplikovaného 5-krát týždenne počas 6 týždňov bola skúmaná v dvoch dvojito zaslepených vehikulom kontrolovaných klinických štúdiách. Cieľové tumory boli histologicky potvrdené jednoduché, primárne, povrchové bazocelulárne karcinómy s minimálnou veľkosťou 0,5 cm<sup>2</sup> a maximálnym priemerom 2 cm. Tumory nachádzajúce sa vo vzdialenosti do 1 cm od očí, nosa, úst, uší alebo vlasov boli vylúčené. Pri súhrnnej analýze týchto dvoch štúdií bolo histologické vymiznutie u 82 % (152/185) pacientov. Keď bolo započítané aj klinické hodnotenie, vymiznutie posudzované týmto kombinovaným spôsobom bolo zaznamenané u 75 % (139/185) pacientov. Tieto výsledky boli štatisticky významné ( $p < 0,001$ ) v porovnaní s vehikulovou skupinou, 3 % (5/179) a 2 % (3/179) podľa uvedeného poradia. Bola významná súvislosť medzi intenzitou lokálnych kožných reakcií (napr. erytém) pozorovaných počas liečby a úplným vymiznutím bazocelulárneho karcinómu.

Údaje z päťročného obdobia získané v rámci dlhodobej otvorenej nekontrolovanej štúdie naznačujú, že približne u 77,9 % [95 % interval spoľahlivosti (CI) (71,9 %, 83,8 %)] všetkých liečených pacientov sa dosiahlo vymiznutie klinických príznakov a tento stav pretrval po dobu 60 mesiacov.

#### Aktinická keratóza

Klinická účinnosť:

V dvoch dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných vehikulom bola skúmaná účinnosť imichimodu aplikovaného 3-krát týždenne počas jedného alebo dvoch 4-týždňových cyklov oddelených 4-týždňovým obdobím bez liečby. Pacienti mali klinicky charakteristické, viditeľné, oddelené, nehyperkeratotické, nezväčšené AK lézie na temene hlavy alebo na tvári v rámci príľahlej oblasti 25 cm<sup>2</sup>. Bola liečená plocha so 4-8 AK léziami. Miera celkového vymiznutia (imichimod versus placebo) pre kombinované štúdie bola 46,1 % (CI 39,0 %, 53,1 %).

Jednoročné údaje z dvoch kombinovaných štúdií, ktoré využívali zber údajov, naznačujú mieru recidív 27 % (35/128 pacientov) u tých pacientov, ktorí sa klinicky zbavili príznakov ochorenia po jednom alebo dvoch cykloch liečby. Miera recidív pre jednotlivé lézie bola 5,6 % (41/737). Miera recidív pre vehikulum bola 47 % (8/17 pacientov) a 7,5 % (6/80 lézií).

Dve otvorené, randomizované, kontrolované klinické skúšania porovnávali dlhodobé účinky imichimodu s účinkami miestne podávaného diklofenaku u pacientov s aktinickou keratózou z hľadiska rizika progresie *in situ* alebo invazívneho skvamózneho bunkového karcinómu (SCC, squamous cell carcinoma). Liečby sa podávali ako oficiálne odporúčané. Ak liečená plocha AK nebola úplne vyliečená od lézií, mohli sa začať dodatočné cykly liečby. Všetci pacienti boli následne sledovaní až do ukončenia liečby alebo až do 3 rokov od randomizácie. Výsledky sa ukázali z meta-analýzy oboch skúšaní.

Celkovo bolo do skúšaní zaradených 482 pacientov, z nich 481 pacientov dostalo skúšanú liečbu a z nich sa 243 pacientov liečilo imichimodom a 238 pacientov miestne podávaným diklofenakom. Liečená oblasť AK bola lokalizovaná na holej časti temena hlavy alebo tváre s hraničnou plochou asi

40 cm<sup>2</sup> v oboch liečených skupinách s prítomným mediánom počtu 7 klinicky charakteristických lézií AK na začiatku liečby. Existujú klinické skúsenosti s 90 pacientmi, ktorí dostali 3 alebo viac liečebných cyklov imichimodu, s 80 pacientmi, ktorí dostali 5 alebo viac liečebných cyklov imichimodu v priebehu obdobia 3-rokov štúdie.

Čo sa týka primárneho koncového ukazovateľa, histologickej progresie, zistilo sa, že celkovo 13 z 242 pacientov (5,4 %) v skupine s imichimodom a 26 z 237 pacientov (11,0 %) v skupine s diklofenakom malo histologickú progresiu *in situ* alebo invazívny SCC v priebehu 3 rokov, rozdiel -5,6 % (95 % CI: -10,7 % až -0,7 %). Z toho sa u 4 z 242 pacientov (1,7 %) v skupine s imichimodom a u 7 z 237 pacientov (3,0 %) v skupine s diklofenakom zistila histologická progresia invazívneho SCC v priebehu 3-ročného obdobia.

Celkovo sa u 126 z 242 pacientov liečených imichimodom (52,1 %) a u 84 z 237 pacientov liečených miestne podávaným diklofenakom (35,4 %) potvrdilo úplné klinické vyliečenie liečenej plochy AK v 20. týždni (t.j. asi 8 týždňov po ukončení úvodného cyklu liečby); rozdiel 16,6 % (95 % CI: 7,7 % až 25,1 %). U týchto pacientov s úplným klinickým vyliečením liečenej plochy AK sa hodnotil opakovaný výskyt lézií AK. V týchto skúšaní sa u pacienta považovalo za opakovaný výskyt, ak sa minimálne jedna lézia AK pozorovala v úplne vyliečenej oblasti, pričom opakovane sa vyskytujúca lézia mohla byť aj lézia, ktorá sa vyskytla na tom istom mieste ako pôvodne vyliečená lézia alebo novo identifikovaná lézia kdekoľvek v liečenej oblasti AK. Riziko opakovaného výskytu lézií AK v liečenej oblasti (podľa vyššie definovaného) bolo 39,7 % (u 50 zo 126 pacientov) do 12. mesiaca u pacientov liečených imichimodom v porovnaní s 50,0 % (u 42 z 84 pacientov) pacientov liečených miestne podávaným diklofenakom, rozdiel -10,3 % (95 % CI: -23,6 % až 3,3 %) a 66,7 % (u 84 zo 126 pacientov) pri liečbe imichimodom a 73,8 % (u 62 z 84 pacientov) pri miestne podávanom diklofenaku do 36. mesiaca, rozdiel -7,1 % (95 % CI: -19,0 % až 5,7 %).

Pacient s opakovaným výskytom lézií AK (podľa vyššie definovaného) v úplne vyliečenej oblasti mal asi 80 % šancu opätovného úplného vyliečenia po dodatočnom liečebnom cykle imichimodom v porovnaní s asi 50 % šancou pri opätovnej liečbe miestne podávaným diklofenakom.

#### Pediatrická populácia:

Schválené indikácie genitálne bradavice, aktinická keratóza a povrchový bazocelulárny karcinóm sú stavy, ktoré sa v pediatrickej populácii spravidla nepozorujú a neštudovali sa.

Krém Aldara sa hodnotil v štyroch randomizovaných, vehikulom kontrolovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaní u detí vo veku od 2 do 15 rokov s molluscum contagiosum (imichimod n=576, vehikulum n=313). Tieto klinické skúšaní zlyhali pri dokazovaní účinnosti imichimodu v každej z testovaných dávkovacích schém (3x/týždeň počas ≤ 16 týždňov a 7x/týždeň počas ≤ 8 týždňov).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Bradavice vonkajších genitálií, povrchový bazocelulárny karcinóm a aktinická keratóza :

Menej ako 0,9 % lokálne aplikovanej jednej dávky imichimodu, označenej rádioaktívnym izotopom, bolo absorbovaných cez pokožku ľudských subjektov. To malé množstvo lieku, ktoré bolo absorbované do systémového obehu, bolo rýchlo vylúčené močom a stolicou pri strednom pomere približne 3:1. Po aplikovaní jednej dávky alebo opakovaní aktuálnych dávok neboli v sére zistené žiadne merateľné hladiny (> 5 ng/ml) lieku.

Vystavenie systému (perkutánne preniknutie) sa vypočítalo z výťažku uhlíka-14 zo [14C] imichimodu v moči a stolici.

Minimálna systémová absorpcia imichimodového 5 %-ného krému cez pokožku u 58 % pacientov s aktinickou keratózou bola pozorovaná v dávkovaní 3-krát týždenne počas 16 týždňov. Rozsah perkutánnej absorpcie medzi prvou a poslednou dávkou tejto štúdie sa výrazne nezmenil. Maximálna koncentrácia liečiva v sére na konci 16. týždňa bola pozorovaná medzi 9. a 12. hodinou a bola 0,1., 0,2. a 1,6 ng/ml, v prípade aplikácie na tvár (12,5 mg, 1 jednorazové vrecúško), na kožu na temene hlavy (25 mg, 2 vrecúška) a na ruky/ramená (75 mg, 6 vrecúšok). Povrchová oblasť aplikácie nebola

kontrolovaná v skupine temeno hlavy a ruky/ramená. Úmernosť dávky nebola pozorovaná. Bol vypočítaný zdanlivý polčas, ktorý bol približne 10-krát väčší ako dvojhodinový polčas, pozorovaný po podkožnom dávkovaní v predchádzajúcej štúdií, naznačujúc predĺžené zadržanie látky v koži. U týchto pacientov bolo vylučovanie do moču menšie ako 0,6 % aplikovanej dávky v 16. týždni.

#### Pediatrická populácia:

Skúmali sa farmakokinetické vlastnosti imichimodu po jednorazovej a viacnásobnej lokálnej aplikácii u pediatrických pacientov s molluscum contagiosum (MC). Údaje zo systematickej expozície dokázali, že rozsah absorpcie imichimodu po lokálnej aplikácii na kožu s léziami MC u pediatrických pacientov vo veku 6-12 rokov bol nízky a porovnateľný s rozsahom pozorovaných u zdravých dospelých a dospelých s aktinickou keratózou alebo povrchovým bazocelulárnym karcinómom. U mladších pacientov vo veku 2-5 rokov bola na základe hodnôt  $C_{max}$  v porovnaní s dospelými vyššia absorpcia.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Vychádzajúc z obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, mutagenity a teratogenity, neklinické údaje neodhalili žiadne mimoriadne nebezpečenstvo pre ľudí.

V prípade štvormesačnej štúdie dermálnej toxicity u potkanov bolo pozorované významné zníženie telesnej váhy a zväčšenie váhy sleziny pri 0,5 a 2,5 mg/kg; podobné účinky neboli zaznamenané v prípade štvormesačnej štúdie dermálnej toxicity u myší. U oboch druhov bolo pozorované miestne dermálne podráždenie, najmä pri väčších dávkach.

Dvojročná štúdia karcinogenity u myší ukázala, že dermálna aplikácia trikrát do týždňa nevyvolala nádory v mieste aplikácie. Avšak výskyt hepatocelulárných nádorov u liečených zvierat bol vyšší než u zvierat v kontrolnej skupine. Mechanizmus tohto javu nie je známy, avšak keďže imichimod má malú systémovú absorpciu cez ľudskú pokožku a nie je mutagénny, akékoľvek riziko pre ľudí z dôvodu vystavenia systému je pravdepodobne nízke. Okrem toho, nádory sa vôbec nevyskytli v prípade dvojročnej štúdie orálnej karcinogenity u potkanov.

Imichimodový krém bol hodnotený v bioteste fotokarcinogenity na bielych bezsrstých myšiach, vystavených simulovanému slnečnému ultrafialovému žiareniu (UVR). Zvieratám bol podávaný imichimodový krém trikrát týždenne a boli ožarované 5 dní v týždni po dobu 40 týždňov. Myši boli udržiavané ďalších 12 týždňov po celkovú dobu 52 týždňov. Tumory sa vyskytli skôr a vo väčšom počte u tej skupiny myší, ktorej bol podávaný vehikulový krém v porovnaní s kontrolnou skupinou s nízkym UVR. Význam pre človeka nie je známy. Lokálna aplikácia imichimodového krému v žiadnej z dávok nemala za následok zvýšenie výskytu tumorov v porovnaní so skupinou vehikulového krému.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

kyselina izostearová  
benzylalkohol  
cetylalkohol  
stearylalkohol  
biela vazelína  
polysorbát 60  
sorbitan stearát  
glycerol  
metylparabén (E218)  
propylparabén (E216)  
xantánová guma  
čistená voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neuvádza sa.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Po otvorení by vrecúška nemali byť znovu použité.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Papierové skladačky s 12 alebo 24 vrecúškami na jedno použitie, ktorých obal je z polyesterovej/hliníkovej fólie, obsahujúce 250 mg krému. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Meda AB  
Pipers väg 2  
170 73 Solna  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/98/080/001-002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. septembra 2008

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Nemecko

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### 1. NÁZOV LIEKU

Aldara 5 % krém  
imichimod

### 2. LIEČIVO

Každé vrečko obsahuje 12,5 mg imichimodu v 250 mg krému (5%).  
100 mg krému obsahuje 5 mg imichimodu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: izostearová kyselina, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, biela vazelína, polysorbát 60, sorbitan stearát, glycerol, metylparabén (E218), propylparabén (E216), xantán guma, čistená voda.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Krém.  
12 vrecúšok, každé obsahuje 250 mg krému.  
24 vrecúšok, každé obsahuje 250 mg krému.

### 5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Dermálne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Iba na jedno použitie. Vyhod'te zvyšok krému, ktorý vo vrecúšku zostal po použití.

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Meda AB  
Box 906  
170 09 Solna  
Švédsko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

Neaplikovateľné.

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Aldara

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

Text na vrecúšku

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Aldara 5 % krém  
imichimod  
Dermálne použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

250 mg krému

**6. INE**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## Písomná informácia pre používateľa

### Aldara 5% krém imichimod

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je krém Aldara a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete krém Aldara
3. Ako používať krém Aldara
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať krém Aldara
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je krém Aldara a na čo sa používa**

Krém Aldara sa môže použiť v troch rozličných prípadoch. Váš lekár môže predpísať krém Aldara na liečbu:

- Bradavic (condylomata acuminata) na povrchu genitálií (pohlavných orgánov) a okolo konečníka (análneho otvoru).
- Povrchového bazocelulárneho karcinómu  
Je to bežná, pomaly rastúca forma rakoviny kože s malou pravdepodobnosťou rozšírenia na ostatné časti tela. Zvyčajne sa vyskytuje v strednom veku a u starších ľudí, najmä u tých so svetlou pokožkou a je spôsobený prílišným vystavením sa slnečnému žiareniu. Ak je ponechaný neliečený, bazocelulárny karcinóm môže zmrzačiť hlavne tvár – z toho dôvodu je dôležité včasné rozpoznanie a liečba.
- Aktinická keratóza  
Aktinická keratóza sú hrubé oblasti kože, ktoré sa vyskytujú u ľudí, ktorí boli počas svojho života veľmi vystavovaní slnečnému žiareniu. Niekedy je koža sfarbená inokedy je sivastá, ružová, červená alebo hnedá. Môže byť plochá a šupinatá alebo vyvýšená, drsná, tvrdá a s bradavicami. Aldara sa má používať len na liečbu plochých aktinických keratóz na tvári a koži na temene hlavy u pacientov so správne fungujúcim imunitným systémom, ak váš lekár rozhodol, že Aldara je tou najvhodnejšou liečbou pre vás.

Krém Aldara pomáha imunitnému systému, ktorý je vlastný vášmu telu, pri tvorbe prírodných látok, ktoré pomáhajú ničiť váš bazocelulárny karcinóm, aktinickú keratózu alebo vírus, ktorý spôsobil vznik vašich bradavic.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete krém Aldara**

**Nepoužívajte krém Aldara:**

- ak ste alergický na imichimod alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Krém Aldara, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Ak ste v minulosti použili na liečbu krém. Aldara alebo iné podobné lieky, povedzte to svojmu lekárovi pred začiatkom tejto liečby.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte problémy s imunitným systémom.
- Nepoužívajte krém Aldara pokiaľ sa liečená oblasť po predchádzajúcej liečbe alebo chirurgickom zákroku nezahojí.
- Vyhybajte sa kontaktu s očami, perami a nosovými dierkami. V prípade náhodného kontaktu krém odstráňte opláchnutím vodou.
- Nepoužívajte krém vnútorne.
- Nepoužívajte viac krému, ako vám odporučil lekár.
- Po použití krému Aldara nezakrývajte liečenú oblasť obväzmi alebo inak.
- Ak sa na liečenom mieste vyskytnú príliš nepríjemné pocity, zmyte krém jemným mydlom a vodou. Akonáhle problémy prestanú, môžete znovu začať krém aplikovať.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte abnormálny krvný obraz.

Z dôvodu spôsobu akým Aldara účinkuje je tu možnosť, že krém môže zhoršiť existujúci zápal v liečenej oblasti.

- Ak ste liečený na genitálne bradavice, postupujte podľa týchto doplňujúcich upozornení.

Muži s bradavicami pod predkožkou si majú predkožku každý deň stiahnuť a oblasť pod ňou vyumývať. Ak sa denné umývanie pod predkožkou nevykoná, je pravdepodobnejšie, že dôjde k napnutiu predkožky, zdureniu a odieraniu pokožky, a tým k problémom s jej stiahnutím. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, ihneď zastavte liečbu a informujte svojho lekára.

Ak máte otvorené rany: nezačnite s použitím krému Aldara až dovtedy, kým sa rany nezahoja.

Ak máte vnútorné bradavice: nepoužívajte krém Aldara v močovej trubici (otvor, z ktorého vyteká moč), pošve (vychádza ňou plod pri pôrode), maternicovom krčku (vnútorný ženský orgán) alebo kdekoľvek vo vnútri vášho análneho otvoru (konečník).

Ak máte problém so svojim imunitným systémom, či už kvôli chorobe alebo kvôli liekom, ktoré už užívate, nepoužívajte tento liek dlhšie, ako počas jedného cyklu. Ak si myslíte, že toto sa vzťahuje na vás, informujte svojho lekára.

Ak ste HIV pozitívny, máte informovať svojho lekára, pretože krém Aldara sa neukázal byť až taký účinný u pacientov HIV pozitívnych. Ak sa rozhodnete mať pohlavný styk v čase, keď ešte stále máte bradavice, aplikujte krém Aldara po pohlavnom styku, nie pred ním. Krém Aldara môže zoslabiť kondómy a pesary, preto sa nemá použiť v čase pohlavného styku. Pamätajte si: krém Aldara nechráni proti HIV alebo iným sexuálne prenosným ochoreniam na inú osobu.

- Ak ste liečený na bazocelulárny karcinóm alebo aktinickú keratózu, postupujte podľa týchto doplňujúcich upozornení.

Počas liečby krémom Aldara nepoužívajte horské slnko a soláriá, čo najviac sa vyhýbajte slnečnému žiareniu. Pri pobyte vonku noste ochranné ošatenie a klobúky so širokým okrajom.

Počas používania krému Aldara až do vyliečenia má liečená oblasť tendenciu vyzerat' podstatne odlišne od zdravej pokožky.

### **Deti a dospelávajúci**

-Použitie u detí a dospelávajúcich sa neodporúča.

## Iné lieky a Aldara

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nie sú známe lieky, ktoré by boli ovplyvňované krémom Aldara.

## Tehotenstvo a dojčenie

Predtým ako začnete liek používať, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak ste tehotná alebo mienite otehotnieť, musíte o tom informovať svojho lekára. Váš lekár s vami prediskutuje riziká a prospech používania krému Aldara počas tehotenstva. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky počas tehotenstva.

Počas liečby krémom Aldara nedojčíte svoje dieťa, pretože nie je známe, či sa imichimod vylučuje do materského mlieka u ľudí.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## Krém Aldara obsahuje metylparabén, propylparabén, cetylalkohol, stearylalkohol a benzylalkohol

Metylparabén (E 218) a propylparabén (E 216) môžu spôsobiť alergické reakcie (s možným oneskorením). Cetylalkohol a stearylalkohol môžu spôsobiť miestne kožné reakcie (t.j. kontaktnú dermatitídu).

Tento liek obsahuje 5 mg benzylalkoholu v jednom vrecu. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie a mierne miestne podráždenie.

## 3. Ako používať krém Aldara

### Deti a dospelí:

Použitie u detí a dospelých sa neodporúča.

### Dospelí:

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pred a po aplikácii krému si poriadne umyte ruky. Po použití krému Aldara nezakrývajte liečenú oblasť obväzmi alebo inak. Pri každom použití krému otvorte nové vrecúško. Po použití vyhoďte zvyšok krému, ktorý zostal vo vrecúšku. Otvorené vrecúško si neodkladajte na neskoršie použitie.

Frekvencia liečby a trvanie sa líši v prípade genitálnych bradavíc, bazocelulárneho karcinómu a aktinickej keratózy (pozri špecifické inštrukcie na každú indikáciu).

### Aldara krém Návod na použitie



- **Ak sa liečite na genitálne bradavice:**

Pokyny na použitie - (pondelok, streda a piatok)

1. Pred nočným spánkom si umyte ruky a liečenú oblasť jemným mydlom a vodou. Dôkladne vysušte.
2. Otvorte nové vrecúško a vytlačte krém Aldara na konček vášho prsta.
3. Aplikujte tenkú vrstvu krému na čistú, suchú oblasť bradavíc a rozotierajte jemne do pokožky až kým krém nezmizne.
4. Po aplikovaní krému odhodte otvorené vrecúško a umyte si ruky mydlom a vodou.
5. Krém Aldara nechajte na bradaviciach 6 až 10 hodín. Počas tejto doby sa nespρχujte a nekúpte.
6. Po 6 až 10 hodinách sa oblasť, kde sa použil krém Aldara, musí umyť jemným mydlom a vodou.

Krém Aldara používajte trikrát do týždňa. Napríklad, použite krém v pondelok, streda a piatok. Jedno vrecúško obsahuje dostatok krému na pokrytie bradavíc na ploche 20 cm<sup>2</sup> (približne 3 štvorcové palce).

Muži s bradavicami pod predkožkou si musia predkožku každý deň stiahnuť a umyť miesta pod ňou (pozri časť 2 "Buďte zvlášť opatrný pri kréme Aldara").

V používaní krému Aldara pokračujte podľa pokynov až dovtedy, kým vaše bradavice úplne nezmiznú (polovici žien, ktoré sa ich zbavia, sa to podarí v priebehu 8 týždňov, polovici mužov, ktorí sa ich zbavia, sa to podarí v priebehu 12 týždňov, avšak niektorí pacienti sa ich môžu zbaviť už po 4 týždňoch).

Pri liečbe každého výskytu bradavíc krém Aldara nepoužívajte dlhšie ako 16 týždňov.

Ak máte pocit, že účinok krému Aldara je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

- **Ak sa liečite na bazocelulárny karcinóm:**

Pokyny na použitie – (pondelok, utorok, streda, štvrtok a piatok)

1. Pred nočným spánkom si umyte ruky a liečenú oblasť jemným mydlom a vodou. Dôkladne vysušte.
2. Otvorte nové vrecúško a vytlačte trochu krému Aldara na konček vášho prsta.
3. Aplikujte krém Aldara na postihnutú oblasť a priestor do 1 cm (približne 0,5 palca) okolo postihnutej oblasti. Jemne rozotierajte do pokožky, až kým krém nezmizne.
4. Po aplikovaní krému odhodte otvorené vrecúško. Umyte si ruky mydlom a vodou.
5. Nechajte pôsobiť krém Aldara po dobu približne 8 hodín. Počas tejto doby sa nespρχujte a nekúpte.
6. Približne po 8 hodinách umyte oblasť, kde bol aplikovaný krém Aldara jemným mydlom a vodou.

Dostatočné množstvo krému Aldara aplikujte len na pokrytie liečenej oblasti a okolitého priestoru do 1 cm (približne ½ palca) okolo liečenej oblasti každý deň po dobu 5 po sebe nasledujúcich dní v týždni po dobu 6 týždňov. Napríklad tento krém používajte od pondelka do piatku. Krém nepoužite v sobotu a v nedeľu.

- **Ak sa liečite na aktinickú keratózu**

Pokyny na použitie – (pondelok, streda a piatok)

1. Predtým, ako pôjdete spať, umyte si ruky a oblasť, ktorá sa lieči, jemným mydlom a vodou. Dôkladne ju osušte.
2. Otvorte nové vrecúško a trochu krému vytlačte na konček prsta.
3. Krém naneste na postihnutú oblasť. Zľahka rozotierajte do pokožky, až kým krém nezmizne.
4. Po nanesení krému otvorené vrecúško zahodte. Umyte si ruky mydlom a vodou.
5. Krém Aldara nechajte na pokožke asi 8 hodín. Počas tejto doby sa nespρχujte, ani nekúpte.
6. Asi po 8 hodinách oblasť, kde ste krém Aldara naniesli, umyte jemným mydlom a vodou.

Krém Aldara používajte 3-krát týždenne. Nanášajte ho napríklad v pondelok, stredu a piatok. Jedno vrecúško obsahuje dostatok krému na pokrytie plochy 25 cm<sup>2</sup> (asi 4 štvorcové palce). V liečbe pokračujte po dobu 4 týždňov. Štyri týždne po ukončení prvej liečby vám lekár zhodnotí pokožku. Ak sa lézie úplne nestratili, môžu byť potrebné ďalšie štyri týždne liečby.

#### **Ak ste použili viac krému Aldara, ako ste mali**

Zmyte prebytočný krém mydlom a vodou. Keď sa stratí prípadná reakcia pokožky, môžete pokračovať v liečbe.

Ak náhodne prehltnete krém Aldara, skontaktujte svojho lekára.

#### **Ak ste zabudli použiť krém Aldara**

Ak vynecháte dávku, použite krém ihneď, ako si na to spomeniete a potom pokračujte v jeho pravidelnom aplikovaní. Krém nenanášajte viackrát ako raz za deň.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Frekvencia vedľajších účinkov sa klasifikuje nasledovne:

Veľmi časté vedľajšie účinky (pravdepodobne sa vyskytnú u viac ako 1 z 10 pacientov)

Časté vedľajšie účinky (pravdepodobne sa vyskytnú u menej ako 1 z 10 pacientov)

Menej časté vedľajšie účinky (pravdepodobne sa vyskytnú u menej ako 1 zo 100 pacientov)

Zriedkavé vedľajšie účinky (pravdepodobne sa vyskytnú u menej ako 1 z 1 000 pacientov)

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (pravdepodobne sa vyskytnú u menej ako 1 z 10 000 pacientov).

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Čo najskôr ako je možné informujte svojho lekára alebo lekárnik, ak sa počas používania krému Aldara necítite dobre.

Niektorí pacienti pozorovali v oblasti, kde sa použil krém Aldara, zmeny farby pokožky. Hoci u týchto zmien bola postupom času tendencia k náprave, u niektorých pacientov môžu byť trvalé. Ak vaša pokožka pri používaní krému Aldara zle reaguje, musíte prestať krém používať, umyť príslušnú oblasť jemným mydlom a vodou a spojiť sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

U niektorých jednotlivcov bol zaznamenaný pokles krvného obrazu. Pokles krvného obrazu môže spôsobiť zvýšenú citlivosť na infekcie, ľahšie vytváranie modrín alebo byť príčinou únavy. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, povedzte to svojmu lekárovi.

Závažné kožné reakcie boli hlásené zriedkavo. Ak zistíte, že máte na koži poškodenie alebo fľaky, ktoré vznikli ako malé červené oblasti a vyvíjajú sa do podoby malých terčikov s možnými príznakmi ako svrbenie, horúčka, celkový pocit zhoršeného zdravia, bolesť kĺbov, problémy s videním, pálenie, bolesť alebo svrbenie očí a bolestivé miesta v ústach, prerušte používanie lieku Aldara a povedzte to ihneď svojmu lekárovi.

Malý počet pacientov zaznamenal stratu vlasov na mieste liečby alebo v okolitej oblasti.

- Ak sa liečite na genitálne bradavice:

Mnohé z vedľajších účinkov krému Aldara sú vyvolané jeho miestnym pôsobením na vašu pokožku. Veľmi **časté účinky** zahŕňajú sčervenanie (61 % pacientov), odieranie pokožky (30 % pacientov), odlupovanie a zdureníe. Tiež sa môže vyskytnúť stvrdnutie pod pokožkou, malé otvorené ranky, chrasta, ktorá sa vytvorí počas hojenia a malé pľuzgieriky pod pokožkou. Taktiež môžete pociťovať svrbenie (32 % pacientov), môžete mať pálivý pocit (26 % pacientov) alebo môžete pociťovať bolesť

na miestach, kde ste nanášali krém Aldara (8 % pacientov). Väčšina týchto reakcií pokožky je mierna a pokožka sa vráti do normálneho stavu v priebehu približne 2 týždňov po zastavení liečby.

**Často** pociťovali niektorí pacienti (4 % alebo menej) bolesti hlavy, **menej často** horúčky a príznaky podobné chrípke, bolesti svalov; pokles maternice; bolesť pri styku u žien; erektilná dysfunkcia; nadmerné potenie; pocit choroby; žalúdočné a črevné príznaky; hučanie v ušiach; návaly; únava; závrat; migréna; meravenie; nespavosť; depresia; strata chuti do jedla; zdurené uzliny; bakteriálne, vírusové a hubové infekcie (napr. herpes); vaginálne infekcie vrátane kandidózy; kašeľ a prechladnutie s bolesťou hrdla.

**Vo veľmi zriedkavých prípadoch** sa vyskytli ťažké a bolestivé reakcie, najmä vtedy, ak sa použilo viac krému, ako bolo odporúčané. Vo veľmi zriedkavých prípadoch spôsobili bolestivé reakcie pokožky pri otvore vagíny u niektorých žien ťažkosti s močením. Ak sa to stane, mali by ste okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

- Ak sa liečite na bazocelulárny karcinóm:

Mnohé z vedľajších účinkov na krém Aldara sú spôsobené miestnou reakciou na vašej koži. Miestne kožné reakcie môžu byť znakom, že liek pôsobí tak, ako má.

**Vo veľmi častých prípadoch** môže liečená oblasť kože mierne svrbieť.

K **častým** účinkom patrí: meravenie, malé zdurené oblasti v koži, bolesť, pálenie, podráždenie, krvácanie, sčervenanie alebo vyrážka. V prípade, ak je reakcia vašej kože počas liečby veľmi nepríjemná, informujte o tom svojho lekára. Lekár vám môže odporučiť prestať s používaním krému Aldara na niekoľko dní (napr. krátke vynechanie užívania krému). Ak je prítomný hnis (výtok) alebo iný náznak infekcie, prediskutujte to so svojim lekárom. Okrem kožných reakcií, medzi ostatné časté účinky patria zdurené uzliny a bolesť chrbta.

**Menej často** niektorí pacienti hlásili výskyt zmien v mieste aplikácie (sekrét, zápal, opuch, chrastovitosť, pretrhnutie kože, pupence, dermatitída) alebo podráždenosť, pocit choroby, suchosť v ústach, príznaky podobné chrípke a únavu.

- Ak sa liečite na aktinickú keratózu

Mnohé z vedľajších účinkov na krém Aldara sú spôsobené miestnou reakciou na vašej koži. Miestne kožné reakcie môžu byť znakom, že liek pôsobí tak, ako má.

**Veľmi často** môže liečená oblasť kože mierne svrbieť.

K **častým** účinkom patrí: bolesť, pálenie, podráždenie alebo začervenanie.

V prípade, ak sa reakcia vašej kože počas liečby stane veľmi nepríjemnou, informujte o tom svojho lekára. Lekár vám môže odporučiť prestať s používaním krému Aldara na niekoľko dní (napr. krátke vynechanie užívania krému). Ak je prítomný hnis (výtok) alebo iný náznak infekcie, prediskutujte to so svojim lekárom. Okrem kožných reakcií, medzi ostatné časté účinky patria bolesť hlavy, anorexia, nutkanie na vracanie, bolesť svalov, bolesť kĺbov a únava.

**Menej často** niektorí pacienti hlásili výskyt zmien v mieste aplikácie (krvácanie, zápal, sekrét, citlivosť, opuch, malé opuchnuté oblasti kože, meravenie, tvorba chrást, zjazvenie, tvorbu vredov alebo pocit tepla, či nepríjemné pocity) alebo zápal vnútornej sliznice nosa, zapchatý nos, chrípku alebo príznaky podobné chrípke, depresiu, podráždenie očí, opuchy očných viečok, bolesť hrdla, hnačku, aktinickú keratózu, sčervenanie, opuch tváre, vredy, bolesť končatín, horúčku, slabosť alebo triašku.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5 Ako uchovávať krém Aldara

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku.

Vrecúška nemajú byť po otvorení opätovne použité.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo krém Aldara obsahuje

- Liečivo je imichimod. Každé vrecúško obsahuje 250 mg krému (100 mg krému obsahuje 5 mg imichimodu).
- Ďalšie zložky sú kyselina izostearová, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, biela vazelína, polysorbát 60, sorbitan stearát, glycerol, metylparabén (E218), propylparabén (E216), xantánová guma, čistená voda (pozri tiež časť 2 „Aldara krém obsahuje metylparabén, propylparabén, cetylalkohol, stearylalkohol a benzylalkohol“).

### Ako vyzerá krém Aldara a obsah balenia

- Každé vrecko 5 % krému Aldara obsahuje 250 mg bieleho až mierne žltého krému. Každá škatuľka obsahuje 12 alebo 24 vrecúšok na jedno použitie, ktorých obal je z polyesterovej/hliníkovej fólie. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Meda AB  
Pipers väg 2  
170 73 Solna  
Švédsko

### Výrobca

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Nemecko

3M Health Care Limited  
Derby Road  
Loughborough  
Leicestershire  
LE11 5SF, VEĽKÁ BRITÁNIA

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**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

#### **Slovenija**

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

#### **Ireland**

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

#### **Slovenská republika**

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

#### **Ísland**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Italia**

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

#### **Sverige**

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

#### **Κύπρος**

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

#### **United Kingdom**

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

#### **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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.