

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aldara 5% krema

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 12,5 mg imikvimoda u 250 mg kreme (5 %).
100 mg kreme sadrži 5 mg imikvimoda.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
metilparahidroksibenzoat (E 218) 2,0 mg/g kreme
propilparahidroksibenzoat (E 216) 0,2 mg/g kreme
cetilni alkohol 22,0 mg/g kreme
stearilni alkohol 31,0 mg/g kreme
benzilni alkohol 20,0 mg/g kreme

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.

Bijela do blago žuta krema.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Imikvimod krema indicirana je za topikalno liječenje:

- vanjskih genitalnih i perianalnih bradavica (*condylomata acuminata*) u odraslih bolesnika.
- malih površinskih bazeocelularnih karcinoma kože u odraslih bolesnika.
- klinički tipičnih, nehiperkeratotičnih, nehipertrofičnih aktiničnih keratoza na licu ili tjemenu u odraslih imunokompetentnih bolesnika kada veličina ili broj lezija ograničuje djelotvornost i/ili primjenjivost krioterapije, a druge topikalne metode liječenja su kontraindicirane ili manje pogodne.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Učestalost primjene i trajanje liječenja imikvimodom u obliku kreme razlikuju se ovisno o indikaciji.

Vanjske genitalne bradavice kod odraslih pacijenata

Imikvimod kremu je potrebno nanositi 3 puta tjedno (primjerice: ponedjeljkom, srijedom i petkom; ili utorkom, četvrtkom i subotom) prije spavanja, a na koži mora ostati tijekom 6 do 10 sati. Liječenje imikvimod kremom je potrebno nastaviti do nestanka vidljivih genitalnih i perianalnih bradavica ili najdulje tijekom 16 tjedana za svako pojavljivanje bradavica.

Za informacije o potrebnoj količini za nanošenje vidjeti dio 4.2. Način primjene.

Površinski bazeocelularni karcinom kože u odraslih bolesnika

Imikvimod kremu je potrebno nanositi tijekom 6 tjedana, 5 puta tjedno (primjerice: od ponedjeljka do petka) prije spavanja i ostaviti da djeluje na koži oko 8 sati.
Za informacije o potrebnoj količini za nanošenje vidjeti dio 4.2. Način primjene

Aktinične keratoze u odraslih bolesnika

Liječenje treba započeti i nadgledati liječnik. Imikvimod kremu je potrebno nanositi 3 puta tjedno (primjerice: ponedjeljak, srijeda i petak) tijekom 4 tjedna prije spavanja i ostaviti da djeluje na koži oko 8 sati. Potrebno je primijeniti dovoljnu količinu kreme kako bi područje koje se liječi bilo u potpunosti prekriveno. Nakon 4 tjedna bez liječenja potrebno je procijeniti učinak na aktinične keratoze. Ako aktinične keratoze na liječenom području nisu nestale, potrebno je ponoviti liječenje tijekom iduća 4 tjedna.

Najveća preporučena doza je jedna vrećica.

Liječenje je potrebno prekinuti ako dođe do izraženih lokalnih upalnih reakcija (vidjeti dio 4.4) ili se pojavi infekcija na području liječenja. U slučaju infekcije potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere. Pojedino razdoblje liječenja ne smije trajati dulje od 4 tjedna, čak ni u slučaju propuštene doze ili pauze u liječenju.

Ako liječeno područje ne bude potpuno čisto na kontrolnom pregledu oko 8 tjedana nakon posljednjeg četverotjednog ciklusa liječenja, može se razmotriti dodatni ciklus od 4 tjedna liječenja Aldarom.

Preporučuje se drugačija terapija ako liječena(e) lezija(e) iskaže(u) nedovoljan odgovor na Aldaru.

Lezije aktiničke keratoze koje su se povukle nakon jednoga ili dvaju ciklusa liječenja, a naknadno se opet pojave, mogu se ponovno liječiti kremom Aldara tijekom jednog ili dva dodatna ciklusa (vidjeti dio 5.1).

Podaci koji se odnose na sve indikacije:

Ako bolesnik propusti primijeniti kremu, potrebno je to učiniti prvom prilikom, a zatim nastaviti primjenu prema redovitom rasporedu. Međutim, kremu se ne smije primjenjivati više od jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se uporaba u pedijatrijskoj populaciji. Nema dostupnih podataka o primjeni imikvimoda u djece i adolescenata u odobrenim indikacijama.

Aldara se ne smije primjenjivati u djece s *molluscum contagiosum* zbog nedjelotvornosti kod te indikacije (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Vanjske genitalne bradavice

Imikvimod kremu je potrebno primijeniti u tankom sloju na čisto područje s bradavicama i utrljavati dok ju koža ne upije. Kremu primijenite samo na zahvaćeno područje i izbjegavajte unutrašnje površine. Kremu je potrebno primijeniti prije spavanja. Tijekom razdoblja liječenja od 6 do 10 sati, potrebno je izbjegavati tuširanje i kupanje. Nakon tog razdoblja neophodno je imikvimod kremu odstraniti blagim sapunom i vodom. Preobilno nanošenje kreme ili dugotrajan dodir s kožom može dovesti do teških reakcija na mjestu primjene (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 4.9). Vrećica za jednokratnu uporabu dovoljna je za prekrivanje područja veličine 20 cm². Jednom otvorena vrećica ne smije se ponovo koristiti. Ruke je potrebno temeljito oprati prije i nakon nanošenja kreme.

Neobrezani muškarci pri liječenju bradavica na glaviću penisa moraju svakodnevno povlačiti kožu na glaviću penisa i svakodnevno prati to područje (vidjeti dio 4.4).

Površinski bazeocelularni karcinom kože

Prije primjenjivanja imikvimod kreme područje koje se liječi potrebno je oprati blagim sapunom i vodom i dobro posušiti. Potrebno je primijeniti dovoljno kreme kako bi tumor i 1 cm zdrave kože oko tumora bili u potpunost prekriveni. Kremu je potrebno utrljavati u liječenom području sve dok ju koža ne upije. Kremu je potrebno primijeniti prije spavanja i ostaviti da djeluje na koži oko 8 sati. Tijekom tog razdoblja izbjegavajte tuširanje i kupanje. Nakon tog razdoblja neophodno je imikvimod kremu odstraniti blagim sapunom i vodom.

Jednom otvorena vrećica ne smije se ponovo koristiti. Ruke je potrebno temeljito oprati prije i nakon nanošenja kreme.

Odgovor liječenog tumora na imikvimod procjenjuje se 12 tjedana nakon završetka liječenja. Ako se utvrdi nepotpuni odgovor tumora, potrebno je primijeniti drugu terapiju (vidjeti dio 4.4).

Ako lokalna kožna reakcija na imikvimod kremu izazove prekomjernu nelagodu u bolesnika ili ako se pojavi infekcija na liječenom području, liječenje se može prekinuti na nekoliko dana (vidjeti dio 4.4). U slučaju razvoja infekcije potrebno poduzeti odgovarajuće mjere.

Aktinična keratoza

Prije primjene imikvimod kreme područje koje se liječi potrebno je oprati blagim sapunom i vodom i dobro posušiti. Potrebno je primijeniti dovoljnu količinu kreme kako bi liječeno područje u potpunosti bilo pokriveno. Kremu je potrebno utrljavati u liječeno područje sve dok je koža ne upije. Kremu je potrebno primijeniti prije spavanja i ostaviti da djeluje na koži oko 8 sati. Tijekom tog razdoblja izbjegavajte tuširanje i kupanje. Nakon tog razdoblja neophodno je imikvimod kremu odstraniti blagim sapunom i vodom. Jednom otvorena vrećica ne smije se ponovo upotrijebiti. Ruke je potrebno temeljito oprati prije i nakon nanošenja kreme.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Vanjske genitalne bradavice, površinski bazeocelularni karcinom kože i aktinična keratoza

Izbjegavajte dodir s očima, usnama i nosnicama.

Imikvimod može pogoršati postojeće upalne promjene kože.

Potreban je oprez pri primjeni imikvimod kreme u bolesnika koji boluju od autoimunih bolesti (vidjeti dio 4.5). Kod tih bolesnika potrebno je procijeniti korist od liječenja imikvimodom u odnosu na rizik od mogućeg pogoršanja autoimune bolesti.

Potreban je oprez pri primjeni imikvimod kreme u transplantiranih bolesnika (vidjeti dio 4.5). Kod tih bolesnika potrebno je procijeniti korist od liječenja imikvimodom u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja organa ili pojave reakcije transplantata protiv primatelja.

Terapija imikvimod kremom ne preporučuje se prije završenog cijeljenja kože nakon prethodnog liječenja ili kirurške intervencije. Primjena na oštećenu kožu može dovesti do povećane sustavne apsorpcije imikvimoda što povećava rizik od štetnih događaja (vidjeti dio 4.8 i 4.9).

Primjena okluzivnog zavoja ne preporučuje se tijekom terapije imikvimod kremom.

Pomoćne tvari metilparahidroksibenzoat (E 218) i propilparahidroksibenzoat (E 216) mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene reakcije preosjetljivosti). Cetilni alkohol i stearilni alkohol mogu izazvati lokalne reakcije na koži (npr. kontaktni dermatitis). Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije i blagi lokalni nadražaj.

Nakon svega nekoliko nanošenja imikvimod kreme, rijetko može doći do burnih lokalnih upalnih reakcija koje uključuju vlaženje kože ili erozije na koži. Te lokalne upalne reakcije mogu pratiti ili im čak prethoditi sistemski znakovi i simptomi nalik gripi koji uključuju malaksalost, vrućicu, mučninu, mijalgiju i tresavicu. U tom je slučaju potrebno razmotriti prekidanje terapije.

Potreban je oprez pri primjeni imikvimod kreme u bolesnika sa smanjenom hematološkom rezervom (vidjeti dio 4.8d).

Vanjske genitalne bradavice

Iskustvo u primjeni imikvimod kreme u liječenju bradavica na prepuciju (kožici penisa) ograničeno je. Baza podataka o sigurnosti primjene u neobrezanih muškaraca koji se liječe imikvimod kremom tri puta tjedno uz svakodnevnu higijenu prepucija uključuje manje od 100 bolesnika. U drugim ispitivanjima u kojima bolesnici nisu provodili svakodnevnu higijenu prepucija zabilježena su dva slučaja teške fimoze i jedan slučaj strikture koji je zahtijevao obrezivanje. Liječenje ove populacije bolesnika preporučuje se samo u onih muškaraca koji su u mogućnosti ili su voljni provoditi svakodnevnu higijenu prepucija. Rani znakovi strikture uključuju lokalne kožne reakcije (npr. erozije, ulceraciju, edem, otvrdnuće) ili otežano prevlačenje kože preko glavića penisa. U slučaju pojave ovih simptoma nužno je odmah prekinuti liječenje. Temeljem dosadašnjih spoznaja, liječenje uretralnih, intravaginalnih, cervikalnih, rektalnih ili intraanalnih bradavica se ne preporučuje. Terapija imikvimod kremom ne smije se započeti na tkivima s otvorenim ranama sve dok rane u potpunosti ne zacijele.

Lokalne kožne reakcije kao što su eritem, erozije, ekzorijacija i perutanje kože i edemi su uobičajene. Druge lokalne reakcije kao što su otvrdnuće, ulceracije, stvaranje krasta i mjehura, također su zabilježene. U slučaju pojave nepodnošljive kožne reakcije, kremu je potrebno odstraniti pranjem blagim sapunom i vodom. Liječenje imikvimod kremom je moguće nastaviti nakon smirivanja kožne reakcije. Rizik od teških lokalnih kožnih reakcija veći je pri primjeni imikvimoda u dozi većoj od preporučene (vidjeti dio 4.2). Međutim, u rijetkim slučajevima zapažene su teške lokalne reakcije koje su zahtijevale liječenje, i/ili prouzročile privremene poremećaje funkcije u bolesnika koji su se pridržavali uputa o primjeni imikvimoda. Pri pojavi takvih reakcija u području uretralnog ušća u nekih su se žena pojavile poteškoće pri mokrenju koje su ponekad zahtijevale hitnu kateterizaciju i liječenje zahvaćenog područja.

Ne postoji kliničko iskustvo u primjeni imikvimod kreme neposredno nakon provedenog liječenja vanjskih genitalnih i perianalnih bradavica drugim lijekovima koji su se primjenjivali na kožu. Imikvimod kremu je potrebno oprati prije spolnog odnosa. Imikvimod krema može oslabiti stijenku kondoma i dijafragme te se istodobno korištenje ne preporučuje. Potrebno je primijeniti druge oblike kontracepcije.

U imunokomprimiranih bolesnika ne preporučuje se ponavljanje liječenja imikvimod kremom.

Iako su ograničeni podaci pokazali da imikvimod krema smanjuje broj bradavica kod HIV pozitivnih bolesnika, uočena je manja učinkovitost u njihovom odstranjivanju u ovoj skupini bolesnika.

Površinski bazeocelularni karcinom kože

Imikvimod nije procjenjivan u liječenju bazeocelularnih karcinoma kože smještenih unutar 1 cm od kapaka, nosa, usana ili linije vlasišta.

Tijekom terapije i do izlječenja zahvaćena će koža vjerojatno izgledati primjetno drukčije od normalne kože. Lokalne kožne reakcije su uobičajene, ali njihova jačina se smanjuje tijekom terapije ili se one povlače nakon prekida terapije imikvimod kremom. Postoji povezanost između omjera dijela izliječene kože i jačine lokalnih reakcija na koži (npr. eritem). Te je lokalne kožne reakcije moguće objasniti stimulacijom lokalnoga imunološkog odgovora. U slučaju nelagode u bolesnika ili teške lokalne kožne reakcije moguća je pauza u liječenju u trajanju od nekoliko dana. Nakon smirivanja kožne reakcije liječenje imikvimod kremom može se nastaviti.

Klinički ishod terapije može se procijeniti nakon oporavka liječene kože, otprilike 12 tjedana nakon završetka liječenja.

Nema kliničkih iskustava u primjeni imikvimod kreme u imunokompromitiranih bolesnika.

Nema kliničkih iskustava u bolesnika s rekurentnim i prethodno liječenim površinskim bazeocelularnim karcinomom kože, stoga se ne preporučuje uporaba za već liječene tumore.

Podaci iz otvorenog kliničkog ispitivanja upućuju na činjenicu da će veliki tumori ($> 7,25 \text{ cm}^2$) će manje vjerojatno reagirati na terapiju imikvimodom.

Područje kože koja se liječi potrebno je zaštititi od izlaganja suncu.

Aktinična keratoza

Kod lezija klinički atipičnih za aktiničnu keratozu ili suspektno malignih potrebno je napraviti biopsiju radi odluke o primjeni odgovarajućeg liječenja.

Imikvimod krema nije procjenjivana u liječenju aktinične keratoze na kapcima, u nosnicama, ušima, ili na usnama unutar vermilion.

Vrlo je malo podataka o primjeni imikvimoda u liječenju aktinične keratoze na drugim mjestima osim na licu i tjemenu. Dostupni podaci o aktiničnoj keratozi na podlakticama i rukama ne govore u prilog djelotvornosti liječenja u toj indikaciji i stoga se ta primjena ne preporučuje.

Imikvimod se ne preporučuje u liječenju lezija aktinične keratoze s izrazitom hiperkeratozom ili hipertrofijom kao kod npr. kožnih rogova.

Tijekom terapije i do izlječenja zahvaćena će koža vjerojatno izgledati primjetno drukčije od normalne kože. Lokalne kožne reakcije su uobičajene, ali njihova jačina se smanjuje tijekom terapije ili se one povlače nakon prekida terapije imikvimod kremom. Postoji povezanost između omjera dijela izliječene kože i jačine lokalnih reakcija na koži (npr. eritema). Te je lokalne kožne reakcije moguće objasniti simulacijom lokalnog imunološkog odgovora. U slučaju nelagode u bolesnika ili intenziteta lokalne kožne reakcije moguća je pauza u liječenju u trajanju od nekoliko dana. Nakon smirivanja kožne reakcije liječenje imikvimod kremom može se nastaviti.

Liječenje se ne smije produljiti na više od 4 tjedna zbog propuštene doze ili stanke u liječenju.

Klinički ishod terapije može se procijeniti nakon oporavka liječene kože, otprilike 4 – 8 tjedana nakon završetka liječenja.

Nema kliničkih iskustava o primjeni imikvimod kreme u imunokompromitiranih bolesnika.

Informacije o ponovnom liječenju lezija aktiničke keratoze koje su nestale nakon jednoga ili dvaju ciklusa liječenja, a naknadno se opet pojavile, dane su u dijelovima 4.2. i 5.1.

Podaci iz otvorenog kliničkog ispitivanja pokazuju da je stopa potpunog nestajanja lezija manja kod bolesnika s više od 8 aktiničnih keratoznih lezija u odnosu na bolesnike s manje od 8 lezija.

Područje kože koja se liječi potrebno je zaštititi od izlaganja suncu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija nisu provedena. To uključuje i ispitivanja s imunosupresivnim lijekovima. Interakcije s lijekovima za sustavnu primjenu ograničene su minimalnom perkutanom apsorpcijom imikvimod kreme.

Zbog njezinih imunostimulativnih svojstava imikvimod kremu treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji uzimaju imunosupresivne lijekove (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje dostupni klinički podaci o izloženim trudnoćama za imikvimod. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Pri propisivanju lijeka trudnicama potreban je oprez.

Dojenje

Budući da nakon jednokratne ili višekratne topikalne primjene nije zabilježena mjerljiva razina (>5 ng/ml) imikvimoda u serumu, ne može se dati specifičan savjet o uporabi tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na strojevima

Aldara krema ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a) Opći opis:

Vanjske genitalne bradavice:

U ključnim ispitivanjima primjene kreme 3 puta tjedno najčešće prijavljene nuspojave vjerojatno ili moguće povezane s liječenjem imikvimod kremom bile su reakcije na mjestu primjene na liječenom području s bradavicama (33,7% bolesnika liječenih imikvimodom). Prijavljene su i neke sistavne nuspojave uključujući glavobolju (3,7%), simptome nalik gripi (1,1%) i mialgiju (1,5%).

U daljnjem su tekstu navedene nuspojave koje je prijavilo 2292 bolesnika liječenih imikvimod kremom u placebo kontroliranim i otvorenim kliničkim ispitivanjima. Za te se štetne događaje smatra da su moguće uzročno povezani s liječenjem imikvimodom.

Površinski bazeocelularni karcinom kože:

Tijekom ispitivanja primjene kreme 5 puta tjedno 58% bolesnika prijavilo je najmanje jedan štetan događaj. Najčešće prijavljeni štetni događaji u navedenim ispitivanjima, koji su ocijenjeni kao vjerojatno ili moguće povezani s liječenjem imikvimod kremom bile su reakcije na mjestu primjene s učestalošću od 28,1%. Bolesnici koji su primjenjivali imikvimod kremu prijavili su i neke sistavne nuspojave, uključujući bol u leđima (1,1%) i simptome nalik gripi (0,5%).

U daljnjemu su tekstu prikazani podaci o nuspojava koje je prijavilo 185 bolesnika tijekom liječenja površinskog bazeocelularnog karcinoma kože koji su liječeni imikvimod kremom u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III. Za te se štetne događaje smatra da su moguće uzročno povezani s liječenjem imikvimodom.

Aktinična keratoza:

U ključnim ispitivanjima primjene kreme 3 puta tjedno tijekom najviše 2 ciklusa liječenja u pojedinačnom trajanju od 4 tjedna, 56% bolesnika liječenih imikvimodom prijavilo je najmanje jedan štetni događaj. Najčešće prijavljeni štetni događaji tijekom tih ispitivanja koji su ocijenjeni kao vjerojatno ili moguće povezani s liječenjem imikvimod kremom bile su reakcije na mjestu primjene (22% bolesnika liječenih imikvimodom). Bolesnici koji su liječeni imikvimodom prijavili su i neke sistavne nuspojave, uključujući mialgiju (2%).

U daljnjemu su tekstu prikazani podaci o nuspojavama koje su prijavila 252 bolesnika liječena

imikvimod kremom za aktiničnu keratozu u kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III koje je bilo kontrolirano podlogom. Za te se nuspojave smatra da su moguće uzročno povezane s liječenjem imikvimodom.

b) Tablični pregled nuspojava:

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Niža učestalost zabilježena tijekom kliničkih ispitivanja ovdje nije navedena.

	Vanjske genitalne bradavice (3 puta tjedno, 16 tjedana) N = 2292	Površinski bazeocelularni karcinom kože (5 puta tjedno, 6 tjedana) N = 185	Aktinična keratoza (3 puta tjedno, 4 ili 8 tjedana) N = 252
Infekcije i infestacije			
infekcija	često	često	manje često
pustule		često	manje često
herpes simplex	manje često		
genitalna kandidijaza	manje često		
vaginitis	manje često		
baterijska infekcija	manje često		
gljivična infekcija	manje često		
infekcija gornjih dišnih puteva	manje često		
vulvitis	manje često		
rinitis			manje često
gripa			manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
limfadenopatija	manje često	često	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
anoreksija	manje često		često
Psihijatrijski poremećaji			
nesanica	manje često		
depresija	manje često		manje često
razdražljivost		manje često	
Poremećaji živčanog sustava			
glavobolja	često		često
parestezije	manje često		
omaglica	manje često		
migrena	manje često		
somnia	manje često		
Poremećaji oka			
konjuktivalna iritacija			manje često
edem ocnog kapka			manje često
Poremećaji uha i labirinta			
tinitus	manje često		
Krvožilni poremećaji			
navale crvenila	manje često		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
faringitis	manje često		
rinitis	manje često		
kongestija nosa			manje često

faringolaringealna bol			manje često
Poremećaji probavnog sustava			
mučnina	često	manje često	često
bol u abdomenu	manje često		
proljev	manje često		manje često
povraćanje	manje često		
rektalne smetnje	manje često		
rektalni grčevi	manje često		
suha usta		manje često	
Poremećaji kožne i potkožnog tkiva			
svrbež	manje često		
dermatitis	manje često	manje često	
folikulitis	manje često		
eritematozni osip	manje često		
ekcem	manje često		
osip	manje često		
pojačano znojenje	manje često		
urtikarija	manje često		
aktinična keratoza			manje često
eritem			manje često
edem lica			manje često
kožni vrijed			manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
mijalgija	često		često
artralgija	manje često		često
bol u leđima	manje često	često	
bol u ekstremitetima			manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
dizurija	manje često		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
bol u genitalijama kod muškaraca	manje često		
poremećaj funkcije penisa	manje često		
bol pri spolnom odnosu	manje često		
erektilna disfunkcija	manje često		
uterovaginalni prolaps	manje često		
bol u vagini	manje često		
atrofični vaginitis	manje često		
promjene na vulvi	manje često		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
svrbež na mjestu primjene	vrlo često	vrlo često	vrlo često
bol na mjestu primjene	vrlo često	često	često
pečenje na mjestu primjene	često	često	često
iritacija na mjestu primjene	često	često	često
eritem na mjestu primjene		često	često
reakcija na mjestu primjene			često
krvarenje na mjestu primjene		često	manje često
papule na mjestu primjene		često	manje često
parestezije na mjestu primjene		često	manje često
osip na mjestu primjene		često	
umor	često		često
vrućica	manje često		manje često

bolest nalik gripi	manje često	manje često	
bol	manje često		
astenija	manje često		manje često
malaksalost	manje često		
tresavica	manje često		manje često
dermatitis na mjestu primjene			manje često
iscjedak na mjestu primjene		manje često	manje često
hiperestezija na mjestu primjene			manje često
upala na mjestu primjene		manje često	
edem na mjestu primjene		manje često	manje često
stvaranje krasti na mjestu primjene		manje često	manje često
ožiljak na mjestu primjene			manje često
pucanje kože na mjestu primjene		manje često	
oticanje na mjestu primjene		manje često	manje često
vrijed na mjestu primjene			manje često
mjhurići na mjestu primjene		manje često	manje često
osjećaj topline na mjestu primjene			manje često
letargija		manje često	
nelagoda			manje često
upala			manje često

c) Česte nuspojave:

Vanjske genitalne bradavice:

Od ispitivača koji su proveli placebom kontrolirano ispitivanje tražilo se da ocijene protokolom obvezne kliničke pokazatelje (reakcije na koži). Procjena obveznih kliničkih pokazatelja pokazala je da su lokalne reakcije na koži, uključujući eritem (61%), erozije (30%), ekzorijaciju/perutanje/ljuskanje (23%) i edem (14%), bile česte u placebo kontroliranom ispitivanju u kojem se imikvimod krema primjenjivala tri puta tjedno (vidjeti dio 4.4). Lokalne kožne reakcije, kao što je eritem, vjerojatno su posljedica farmakološkog djelovanja imikvimod kreme.

Kožne reakcije na udaljenim mjestima zabilježene su također u placebom kontroliranom ispitivanju, uglavnom eritem (44%). Te su reakcije nastale na mjestima bez bradavica koja su možda bila u kontaktu s imikvimod kremom. Kožne reakcije su većinom bile blage do umjereno teške i nestale su unutar 2 tjedna nakon prestanka liječenja. Međutim, u nekim su slučajevima te reakcije bile teške i zahtijevale su liječenje, odnosno prouzročile gubitak funkcije. U vrlo rijetkim slučajevima teške reakcije u području uretralnog ušća dovele do dizurije kod žena.

Površinski bazeocelularni karcinom kože:

Od ispitivača koji su proveli placebom kontrolirano ispitivanje tražilo se da ocijene protokolom obvezne kliničke pokazatelje (reakcije na koži). Procjena obveznih kliničkih pokazatelja pokazala je da su teški eritem (31%), teške erozije (13%), i teško stvaranje krasti (19%) bili vrlo česti u provedenom ispitivanju u kojemu je imikvimod krema primjenjivana 5 puta tjedno. Lokalne reakcije na koži, kao primjerice eritem, vjerojatno su posljedica farmakološkog djelovanja imikvimod kreme.

Zabilježene su infekcije na koži tijekom liječenja imikvimodom. Iako ne prouzročava ozbiljne zdravstvene posljedice, potrebno je uzeti u obzir mogućnost pojave infekcije na oštećenoj koži.

Aktinična keratoza:

U kliničkim ispitivanjima primjene imikvimod kreme 3 puta tjedno tijekom 4 tjedna ili 8 tjedana najčešće zapažene reakcije na mjestu primjene bile su svrbež (14%) i pečenje kože (5%).

Teški eritem (24%) i teško stvaranje krasti (20%) bilo je vrlo često. Lokalne reakcije na koži, kao što je eritem, vjerojatno su posljedica farmakološkog djelovanja imikvimod kreme. Vidjeti dio 4.2 i 4.4 za

informacije tijekom razdoblja bez terapije.

Zabilježene su infekcije na koži za vrijeme liječenja imikvimodom. Iako ne prouzročava ozbiljne zdravstvene posljedice, potrebno je uzeti u obzir mogućnost pojave infekcije na oštećenoj koži.

d) Štetni događaji primjenjivi na sve indikacije:

Prijavljena je lokalna hipopigmentacija i hiperpigmentacija nakon primjene imikvimod kreme. Podaci dobiveni praćenjem pokazuju da promjene boje kože kod nekih bolesnika mogu biti trajne. Praćenjem 162 bolesnika pet godina nakon liječenja manjih površinskih bazeocelularnog karcinoma kože primijećena blaga hipopigmentacija u 37% bolesnika i umjerena hipopigmentacija u 6% bolesnika. U 56% bolesnika nije bilo hipopigmentacije. Hiperpigmentacija nije zabilježena.

Kliničkim ispitivanjima o primjeni imikvimoda u liječenju aktinične keratoze uočena je učestalost ćelavosti na liječenom ili okolnom području od 0,4% (5/1214). Zaprmljeni su izvještaji iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet o pojavi ćelavosti za vrijeme liječenja manjih površinskih bazeocelularnih karcinoma kože i vanjskih genitalnih bradavica.

U kliničkim je ispitivanjima uočeno smanjenje hemoglobina, broja bijelih krvnih stanica, apsolutnog broja neutrofila i trombocita. Ta se smanjenja ne smatraju klinički važnima za bolesnika s normalnom hematološkom rezervom. Bolesnici sa smanjenom hematološkom rezervom nisu ispitivani u kliničkim ispitivanjima. O smanjenju hematoloških parametara koje je zahtijevalo kliničku intervenciju izviješteno je nakon stavljanja lijeka u promet. Postoje izvještaji iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet o povišenim enzimima jetre.

Rijetko je primijećeno pogoršanje autoimunih bolesti.

U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su rijetki slučajevi dermatoloških reakcija na lijek na mjestima udaljenim od mjesta primjene, uključujući multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i kožni oblik eritematoznog lupusa.

e) Pedijatrijska populacija:

Imikvimod je ispitivan u kontroliranim kliničkim ispitivanjima s pedijatrijskim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Nije bilo utvrđenih sustavnih reakcija. Reakcije na mjestu primjene bile su češće kod liječenja imikvimodom nego podlogom. Međutim, incidencija i jačina tih reakcija nije se razlikovala od one koja je uočena pri primjeni za odobrene indikacije u odraslih bolesnika. Nema dokaza o ozbiljnim nuspojavama pri primjeni imikvimoda u pedijatrijskih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).*

4.9 Predoziranje

Pri topikalnoj primjeni imikvimod kreme mala je vjerojatnost sustavnog predoziranja zbog minimalne perkutane apsorpcije. Ispitivanja provedena na kunićima pokazala su da je dermalna smrtna doza veća od 5g/kg. Učestalo dermalno predoziranje imikvimod kremom može dovesti do teških lokalnih kožnih reakcija.

Pri slučajnom gutanju jednokratne doze od 200 mg imikvimoda, što je otprilike sadržaj 16 vrećica, mogu se pojaviti mučnina, povraćanje, glavobolja, mijalgija i vrućica. Najozbiljniji klinički štetni događaj zabilježen nakon višekratnih oralnih doza od ≥ 200 mg bila je hipotenzija koja je otklonjena peroralnim ili intravenskim davanjem tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kemoterapeutici za topikalnu primjenu, antivirusni.

ATK oznaka: D06BB10

Imikvimod je modulator imunološkog odgovora. Ispitivanja saturabilnog vezanja pokazuju da na reaktivnim imunološkim stanicama postoji membranski receptor za imikvimod. Imikvimod nema neposredno antivirusno djelovanje. Kod životinjskih modela imikvimod je učinkovit protiv virusnih infekcija i djeluje kao protutumorski lijek uglavnom indukcijom alfa-interferona i drugih citokina. U kliničkim je ispitivanjima dokazana indukcija alfa interferona i drugih citokina u tkivu genitalnih bradavica nakon primjene imikvimod kreme.

Tijekom farmakokinetičkog ispitivanja dokazano je povećanje sistemske razine alfa interferona i drugih citokina nakon topikalne primjene imikvimoda.

Vanjske genitalne bradavice:

Klinička djelotvornost:

Rezultati 3 ključna ispitivanja djelotvornosti faze III pokazali su, na temelju potpunog nestanka liječenih bradavica, da je liječenje imikvimodom tijekom 16 tjedana znatno učinkovitije od liječenja podlogom.

Kod 119 žena liječenih imikvimodom ukupna stopa potpunog nestanka bradavica bila je 60% u usporedbi s 20% u 105 bolesnica liječenih podlogom (95% CI, za razliku stopa: 20% do 61%, $p < 0,001$). U bolesnica liječenih imikvimodom u kojih je zabilježen potpuni nestanak bradavica, medijan vremena do nestanka iznosio je 8 tjedana.

Kod 157 muškaraca liječenih imikvimodom ukupna stopa potpunog nestanka bradavica bila je 23 % u usporedbi s 5% u 161 bolesnika liječenog podlogom (95% CI za razliku stopa: 3% do 36%, $p < 0,001$). U bolesnika liječenih imikvimodom u kojih je zabilježen potpuni nestanak bradavica medijan vremena do nestanka iznosio je 12 tjedana.

Površinski bazeocelularni karcinom kože:

Klinička djelotvornost:

Djelotvornost imikvimoda primijenjenog 5 puta tjedno tijekom 6 tjedana ispitivana je u dva dvostruko slijepa podlogom kontrolirana klinička ispitivanja. Ciljni tumori bili su histološki potvrđeni pojedinačni primarni površinski bazeocelularni karcinomi najmanje veličine od 0,5 cm² i najvećega promjera od 2 cm. Tumori koji su se nalazili unutar 1 cm od očiju, nosa, ušiju ili linije vlasišta nisu bili uključeni. U združenoj analizi tih dvaju ispitivanja histološki nestanak primijećeno je u 82% (152/185) bolesnika. Uključivanjem kliničke procjene, nestanak ocijenjen tom kompozitnom mjerom ishoda zabilježen je u 75% (139/185) bolesnika. Ti su rezultati bili statistički značajni ($p < 0,001$) u usporedbi sa skupinom u kojoj je primijenjena podloga, 3% (6/179) naspram 2% (3/179). Uočena je značajna povezanost jačine lokalnih reakcija na koži (npr. eritem) koje su se pojavile tijekom razdoblja liječenja i potpunog nastanka bazeocelularnog karcinoma.

Petogodišnji podaci iz dugotrajnog otvorenog nekontroliranog ispitivanja pokazali su da je otprilike 77,9% [95% CI (71,9%, 83,8%)] svih ispitanika koji su inicijalno liječeni postalo klinički izliječenima i bez povrata bolesti tijekom 60 mjeseci.

Aktinična keratoza:

Klinička djelotvornost:

Djelotvornost imikvimoda primijenjenog 3 puta tjedno tijekom jednog ili dva ciklusa liječenja u pojedinačnom trajanju od 4 tjedna, uz 4-tjednu stanku između ciklusa liječenja ispitivana je u dva dvostruko slijepa podlogom kontrolirana klinička ispitivanja. Bolesnici su imali klinički tipične, vidljive, diskretne, nehiperkeratotične i nehipertrofične lezije aktinične keratoze na proćelavom tjemenu i licu u području liječenja veličine 25 cm². Liječeno je 4 do 8 lezija aktinične keratoze. Stopa potpunog nestanka (imikvimod minus placebo) za kombinirana ispitivanja bila je 46,1% (CI 39,0%, 53,1%).

Jednogodišnji podaci iz dvaju kombiniranih opservacijskih ispitivanja ukazuju na stopu povrata bolesti od 27% (35/128 bolesnika) u onih bolesnika koji su klinički izliječeni nakon jednog ili dva ciklusa liječenja. Stopa povrata za pojedinačne lezije bila je 5,6% (41/737). Stopa povrata za podlogu bila je 47% (8/17 bolesnika) i 7,5 % (6/80 lezija).

Dva otvorena, randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja uspoređivala su dugoročne učinke imikvimoda s učincima topikalnog diklofenaka u bolesnika s aktiničkom keratozom s obzirom na rizik od progresije u *in situ* ili invazivni karcinom pločastih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC). Liječenje je provedeno prema službenim preporukama. Ako u liječenom području zahvaćenom aktiničnom keratozom u ispitivanju lezije nisu potpuno nestale, moglo se započeti s dodatnim ciklusima liječenja. Svi su bolesnici praćeni do povlačenja ili do 3 godine nakon randomizacije. Rezultati su dobiveni iz metaanalize obaju ispitivanja.

Ukupno je 482 bolesnika bilo uključeno u ispitivanja, od kojih je 481 primilo ispitivano liječenje, a od toga je 243 bolesnika liječeno imikvimodom, a 238 topikalnim diklofenakom. Liječeno područje zahvaćeno aktiničkom keratozom nalazilo se na proćelavom tjemenu ili na licu, u području od oko 40 cm² za obje liječene skupine koje su imale medijan od 7 klinički lezija tipičnih za aktiničnu keratozu na početku ispitivanja. Postoji kliničko iskustvo za 90 bolesnika koji su primili 3 ili više ciklusa liječenja imikvimodom, a 80 bolesnika primilo je 5 ili više ciklusa liječenja imikvimodom tijekom trogodišnjeg razdoblja ispitivanja.

Što se tiče primarne mjere ishoda, histološke progresije, ukupno je kod 13 od 242 bolesnika (5,4%) u skupini liječenoj imikvimodom te 26 od 237 bolesnika (11,0%) u skupini liječenoj diklofenakom zabilježena histološka progresija u *in situ* ili invazivni karcinom pločastih stanica u roku od 3 godine, što je razlika od -5,6% (95% CI: 10,7% do -0,7%). Od toga je kod 4 od 242 bolesnika (1,7%) u skupini liječenoj imikvimodom te kod 7 od 237 bolesnika (3,0%) u skupini liječenoj diklofenakom zabilježena histološka progresija u invazivni karcinom pločastih stanica unutar razdoblja od 3 godine. Ukupno 126 od 242 bolesnika liječenih imikvimodom (52,1%) i 84 od 237 bolesnika liječenih topikalnim diklofenakom (35,4%) imalo je potpuno kliničko izlječenje liječenog područja zahvaćenog aktiničnom keratozom u 20. tjednu (tj. oko 8 tjedana nakon završetka početnog ciklusa liječenja); što je razlika od 16,6% (95% CI: 7,7% do 25,1%). Ocijenjena je ponovna pojava lezija aktinične keratoze kod bolesnika s potpunim kliničkim izlječenjem liječenog područja zahvaćenog aktiničnom keratozom. U ovim se ispitivanjima smatralo da se bolesniku ponavljaju lezije ako je zabilježena barem jedna lezija aktiničke keratoze na potpuno izliječenom području, pri čemu je ponavljana lezija mogla biti lezija koja se pojavila na istom mjestu kao i prethodno nestala lezija ili novoidentificirana lezija bilo gdje na liječenom području zahvaćenom aktiničkom keratozom.

Rizik od ponovne pojave lezija aktiničke keratoze na liječenom području (prema gornjoj definiciji) do 12. mjeseca bio je 39,7% (50 od 126 bolesnika) za bolesnike liječene imikvimodom, u usporedbi s 50,0% (42 od 84 bolesnika) za bolesnike liječene topikalnim diklofenakom, što je razlika od -10,3% (95% CI: -23,6% do 3,3%); te 66,7 % (84 od 126 bolesnika) za liječenje imikvimodom i 73,8% (62 od 84 bolesnika) za topikalni diklofenak do 36. mjeseca, što je razlika od -7,1% (95% CI: -19,0% do 5,7%).

Bolesnik s ponavljanim lezijama aktiničke keratoze (prema gornjoj definiciji) na potpuno izliječenom području imao je izgleda od oko 80% da mu se ponovno potpuno izlijeći oboljelo područje nakon dodatnog ciklusa liječenja imikvimodom, u usporedbi s izgledima od oko 50% za ponovljeno liječenje topikalnim diklofenakom.

Pedijatrijska populacija

Odobrene indikacije, genitalne bradavice, aktinična keratoza i površinski bazeocelularni karcinom kože u pravilu se ne uočavaju u pedijatrijskoj populaciji i nisu ispitivani.

Aldara krema ispitivana je u 4 randomizirana, podlogom kontrolirana, dvostruko slijepa ispitivanja u djece u dobi od 2 do 15 godina s *molluscum contagiosum* (imikvimod $n = 576$, podloga $n = 313$). Ta ispitivanja nisu pokazala djelotvornost imikvimoda niti sa jednim ispitivanim režimom doziranja (3 x tjedno tijekom ≤ 16 tjedana i 7 x tjedno tijekom ≤ 8 tjedana).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Vanjske genitalne bradavice, površinski bazeocelularni karcinom kože i aktinična keratoza:

Manje od 0,9% topikalno primijenjene jednokratne doze radiooznačenog imikvimoda apsorbira se kod ljudi kroz kožu. Mala količina lijeka koja se apsorbirala u sistemsku cirkulaciju odmah je izlučena urinom i stolicom pri srednjem omjeru od oko 3 prema 1. Nakon jednokratno ili višekratno topikalno primijenjene doze nije zabilježena mjerljiva razina (>5 ng/ml) u serumu.

Sustavna izloženost (perkutana penetracija) izračunata je određivanjem povrata ugljika-14 u urinu i stolici iz [^{14}C]označenog imikvimoda.

Kod 58 bolesnika s aktiničnom keratozom koji su primjenjivali kremu 3 puta tjedno tijekom 16 tjedana primijećena je minimalna sustavna apsorpcija 5% imikvimoda u kremi kroz kožu. Perkutana apsorpcija nije se značajno mijenjala od prve do posljednje doze u provedenom ispitivanju. Vršne koncentracije lijeka u serumu zapažene su na kraju 16. tjedna između 9 i 12 sati i iznosile su 0,1 ng/ml kod primjene na lice (12,5 mg, jedna vrećica za jednokratnu primjenu), 0,2 ng/ml kod primjene na tjeme (25 mg, dvije vrećice) i 1,6 ng/ml kod primjene na šake/ruke (75 mg, 6 vrećica). Površina primjene nije provjeravana kod skupina kod kojih su liječeni tjeme i šake/ruke. Proporcionalnost doze nije uočena. Izračunati prividni poluvijek bio je približno 10 puta veći nego dvosatni poluvijek utvrđen nakon supkutane primjene u prethodnom ispitivanju upućujući na produljeno zadržavanje lijeka u koži. Sadržaj u urinu kod ovih bolesnika u 16. tjednu bio je manji od 0,6% primijenjene doze.

Pedijatrijska populacija

Istraživana su farmakokinetička svojstva nakon jednokratne ili višekratne topikalne primjene u pedijatrijskih bolesnika s *molluscum contagiosum* (MC). Podaci o sustavnoj izloženosti pokazuju da je opseg apsorpcije imikvimoda nakon topikalne primjene u području lezije MC u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 12 godina bio nizak i usporediv s apsorpcijom u zdravih odraslih i odraslih s aktiničnom keratozom ili površinskim bazeocelularnim karcinomom kože. U mlađih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina apsorpcija procjenjivana putem C_{max} vrijednosti, bila je veća nego u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti farmakologije, mutagenosti i teratogenosti.

U četveromjesečnom ispitivanju dermalne toksičnosti na štakorima pri dozi od 0,5 i 2,5 mg/kg uočeno je znatno smanjenje tjelesne težine i povećanje slezene; slični učinci nisu uočeni u četveromjesečnom ispitivanju na miševima. U obje vrste uočena je lokalna iritacija kože, osobito pri većim dozama.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti pri dermalnoj primjeni tri puta tjedno provedenom na miševima, nije uočena pojava tumora na mjestu primjene. Međutim, incidencija hepatocelularnih tumora kod liječenih životinja bila je veća nego u kontrolnoj skupini. Mehanizam ove pojave nije poznat, ali kako imikvimod ima nisku sustavnu apsorpciju putem kože i nije mutagen, rizik od sustavne izloženosti u ljudi vjerojatno je malen. Osim toga, tumori nisu uočeni ni tijekom dvogodišnjeg ispitivanja kancerogenosti kod štakora kod kojih je imikvimod primjenjivan peroralno.

Imikvimod krema ispitivana je biološkim testiranjem fotokancerogenosti kod albino atimičnih miševa koji su bili izloženi simuliranom sunčevom ultraljubičastom zračenju. Imikvimod krema primjenjivana je tri puta tjedno i životinje su zračene pet dana u tjednu tijekom 40 tjedana. Miševi su živjeli dodatnih 12 tjedana, što je ukupno iznosilo 52 tjedna. U skupini miševa koji su dobili podlogu tumori su se pojavili ranije i u većem broju nego kod miševa iz kontrolne skupine koji su bili manje zračeni. Značenje ove činjenice za čovjeka je nepoznato. Topikalna primjena imikvimod kreme u bilo kojoj dozi nije dovela do povećanja tumora u usporedbi sa skupinom koja je dobivala podlogu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

izostearatna kiselina
benzilni alkohol
cetilni alkohol
stearilni alkohol
vazelin, bijeli
polisorbat 60
sorbitanstearat
glicerol
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
ksantanska guma
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Jednom otvorene vrećice, ne smiju se ponovno upotrijebiti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutije s 12 ili 24 vrećice od poliesterske/aluminijumske folije za jednokratnu uporabu s 250 mg kreme.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN

Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/080/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18/09/1998

Datum obnove odobrenja: 03/09/2008

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

1. NAZIV LIJEKA

Aldara 5% krema
imikvimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 12,5 mg imikvimoda u 250 mg kreme (5 %).
100 mg kreme sadrži 5 mg imikvimoda.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: izostearatna kiselina, benzilni alkohol, cetilni alkohol, stearilni alkohol, bijeli vazelin, polisorbat 60, sorbitanstearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat (E 218), propilparahidroksibenzoat (E 216), ksantanska guma i pročišćena voda.

Vidjeti upute o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Krema
12 vrećica. Jedna sadrži 250 mg kreme.
24 vrećica. Jedna sadrži 250 mg kreme.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu za kožu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za jednokratnu primjenu. Zbrinite svu kremu preostalu u vrećici nakon primjene.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/080/001 12 vrećica
EU/1/98/080/002 24 vrećice

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aldara

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTRAŠNJE PAKIRANJE
TEKST NA VREĆICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Aldara 5 % krema
imikvimod
Za kožu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 mg kreme

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: informacije za korisnika

Aldara 5% krema imikvimod

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke .

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Aldara krema i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Aldara kremu
3. Kako primjenjivati Aldara kremu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aldara kremu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aldara krema i za što se koristi

Krema Aldara primjenjuje se za tri različita stanja. Liječnik Vam može propisati kremu Aldara za liječenje:

- bradavica (*condylomata acuminata*) na površini spolnih organa i u području anusa (izlaza debelog crijeva)
- površinskog bazeocelularnog karcinoma kože.
To je čest oblik raka kože koji napreduje polako, s malom vjerojatnošću širenja na ostale dijelove tijela. Obično se pojavljuje kod osoba srednje i starije životne dobi, osobito onih svijetle puti, a posljedica je prekomjernog izlaganja suncu. Ako se ne liječi, bazeocelularnih karcinom može narušiti izgled kože, posebno na licu - stoga je iznimno važno njegovo rano otkrivanje i liječenje.
- aktinične keratoze
Aktinična keratoza je promjena na koži hrapavog izgleda koja nastaje u osoba koje su bile tijekom života prekomjerno izložene suncu. Može biti u boji kože, sivkasta, ružičasta, crvena ili smeđa. Može biti ravna i ljuskava ili uzdignuta, hrapava, tvrda i bradavičasta. Krema Aldara primjenjuje se samo za liječenje ravne aktinične keratoze na licu i tjemenu u bolesnika sa zdravim imunološkim sustavom ako Vaš liječnik odluči da je liječenje kremom Aldara najpogodniji način liječenja za vas.

Krema Aldara pomaže Vašem imunološkom sustavu u stvaranju prirodnih tvari koje se bore protiv bazeocelularnog karcinoma kože, aktinične keratoze ili virusa koji uzrokuje nastanak bradavica.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Aldara kremu

Nemojte primjenjivati Aldara kremu

– ako ste alergični na imikvimod ili bilo koji drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Aldara kremu.

- Ako ste već primjenjivali kremu Aldara ili drugi sličan lijek, obvezno o tome obavijestite svojeg liječnika prije početka liječenja.
- Ako patite od autoimunih poremećaja
- Ako ste imali transplantaciju organa
- Ne primjenjujte kremu Aldara dok područje koje se liječi ne zacijeli nakon prethodnog liječenja ili kirurškog zahvata.
- Izbjegavajte kontakt kreme s očima, ustima i nosnicama. Ako dođe do slučajnoga kontakta, uklonite kremu tako da je isperete vodom.
- Krema nije namijenjena primjeni na unutrašnjim površinama.
- Nemojte primijeniti kremu u količini većoj od preporučene od strane Vašeg liječnika.
- Nemojte stavljati zavoje ili drugu tkaninu na liječeno područje nakon nanošenja kreme Aldara.
- Ako osjetite nelagodu na liječenom mjestu, kremu isperite blagim sapunom i vodom. Čim problem nestane, možete ponovo početi primjenjivati kremu.
- Ako imate poremećaj krvne slike, obavijestite o tome svojeg liječnika.

Zbog načina djelovanja kreme Aldara postoji mogućnost da krema pogorša postojeću upalu na liječenom području.

- Ako liječite genitalne bradavice, pridržavajte se sljedećih dodatnih mjera opreza:

Muškarci s bradavicama ispod kože penisa moraju svakoga dana povući kožicu i oprati područje ispod nje. Ako se taj postupak ne ponavlja svakog dana, povećava se mogućnost pojave otvrdnuća, oticanja i guljenja kože, što prouzročuje otežano povlačenje kože. Ako se ti simptomi pojave, odmah prekinite s liječenjem i obratite se svojem liječniku.

Ako imate otvorene rane, ne započinjte s liječenjem kremom Aldara sve dok rane ne zacijele.

Ako imate bradavice na unutrašnjim površinama, ne primjenjujte kremu Aldara u mokraćnoj cijevi (kanalu kroz koji prolazi urin), u vagini (porođajnom kanalu), vratu materice (unutrašnji ženski organ) ili bilo gdje unutar anusa (izlaz debelog crijeva).

Ako imate problema s imunološkim sustavom, zbog bolesti ili lijekova koje već uzimate, nemojte primjenjivati ovaj lijek u više od jednog ciklusa liječenja. Ako mislite da se ova napomena odnosi na Vas, porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Ako ste HIV pozitivni, morate o tome obavijestiti svojeg liječnika budući da djelotvornost kreme Aldara nije dokazana kod HIV pozitivnih bolesnika.

Ako se odlučite za spolne odnose dok još uvijek imate bradavice, nanesite kremu Aldara nakon - a ne prije - spolnog odnosa. Krema Aldara može oslabiti djelovanja kondoma i dijafragmi, stoga uklonite kremu Aldara prije spolnog odnosa. Zapamtite da krema Aldara ne štiti od prenošenja virusa HIV-a ni drugih spolno prenosivih bolesti.

- Ako liječite bazocelularni karcinom kože ili aktiničnu keratozu, pridržavajte se sljedećih dodatnih mjera opreza:

Tijekom liječenja kremom Aldara nemojte upotrebljavati svjetiljke za sunčanje ili posjećivati solarij i izbjegavajte sunce što je više moguće. Kad ste vani, nosite zaštitnu odjeću i šešire sa širokim obodom.

Tijekom liječenja kremom Aldara i sve do izlječenja područje koje se liječi vjerojatno će izgledati zamjetno drukčije od normalne kože.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena kod djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Aldara krema

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili bi mogli uzimati bilo koje druge lijekove.

Nije poznato neslaganje drugih lijekova s kremom Aldara.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji drugi lijek.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Liječnik će Vas upozoriti na rizike i korist od primjene kreme Aldara tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne ili neizravne učinke tijekom trudnoće.

Tijekom liječenja kremom Aldara nemojte dojit i budući da nije poznato izlučuje li se imikvimod u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost vožnje ili rada sa strojevima.

Aldara krema sadrži metilhidroksibenzoat, propilhidroksibenzoat, cetilni alkohol, stearilni alkohol i benzilni alkohol

Metilparahidroksibenzoat (E 218) i propilparahidroksibenzoat (E 216) mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene reakcije preosjetljivosti). Cetilni alkohol i stearilni alkohol mogu uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Ovaj lijek sadrži 5 mg benzilnog alkohola u svakoj vrećici. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije i blagi lokalno nadražaj.

3. Kako primjenjivati Aldara kremu

Primjena u djece i adolescenata:

Ne preporučuje se uporaba lijeka u djece i adolescenata.

Primjena u odraslih:

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ruke temeljito operite prije i nakon nanošenja kreme. Nakon primjene kreme Aldara, ne pokrivajte područje liječenja zavojima ili drugom tkaninom.

Pri svakoj primjeni kreme otvorite novu vrećicu. Preostalu kremu u vrećici nakon uporabe bacite.

Nemojte čuvati jednom otvorenu vrećicu za buduću uporabu.

Učestalost i trajanje liječenja razlikuje se kod genitalnih bradavica, bazeocelularnog karcinoma kože i aktinične keratoze (detaljno pročitajte pojedinačne upute za svaku indikaciju).



- **Ako liječite genitalne bradavice:**

Upute za nanošenje – (ponedjeljak, srijeda i petak)

1. Prije spavanja operite ruke i područje liječenja blagim sapunom i vodom te ih temeljito osušite.
2. Otvorite novu vrećicu i istisnite sadržaj kreme na vrh prsta.
3. Nanesite tanak sloj kreme Aldara na čisto i suho područje s bradavicom i nježno utrljavajte dok ju koža ne upije.
4. Nakon nanošenja kreme bacite otvorenu vrećicu i operite ruke sapunom i vodom.
5. Ostavite da krema Aldara djeluje na bradavice 6 do 10 sati. Za to se vrijeme nemojte tuširati ni kupati.
6. Nakon 6 do 10 sati operite područje koje je bilo prekriveno Aldara kremom blagim sapunom i vodom.

Kremu Aldara nanosite 3 puta tjedno. Kremu primijenite na primjer u ponedjeljak, srijedu i petak. Jedna vrećica sadrži dovoljno kreme za prekrivanje 20 cm² područja s bradavicama.

Muškarci s bradavicama ispod kože penisa moraju svakoga dana povući kožicu i oprati područje ispod nje (pogledajte dio 2. "Prije nego počnete primjenjivati kremu Aldara").

Nastavite s uporabom kreme Aldara prema uputama sve dok bradavice ne nestanu (kod polovice žena bradavice će potpuno nestati za 8 tjedana, a kod polovice muškaraca bradavice će potpuno nestati za 12 tjedana, dok kod nekih bolesnika bradavice mogu nestati već nakon četvrtog tjedna).

Kremu Aldara nemojte primjenjivati dulje od 16 tjedana za liječenje svakog pojavljivanja bradavica.

Ako Vam se čini da je djelovanje kreme Aldara prejako ili preslabo, posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

- **Ako liječite bazeocelularni karcinom kože:**

Upute za nanošenje – (ponedjeljak, utorak, srijeda, četvrtak i petak)

1. Prije spavanja operite ruke i područje liječenja blagim sapunom i vodom te ih temeljito osušite.
2. Otvorite novu vrećicu i istisnite sadržaj kreme na vrh prsta.
3. Nanesite kremu Aldara na zahvaćeno područje i 1 cm oko zahvaćenog područja. Kremu nježno utrljavajte dok ju koža ne upije.
4. Nakon nanošenja kreme, bacite otvorenu vrećicu. Operite ruke sapunom i vodom.
5. Ostavite da krema Aldara djeluje oko 8 sati. Za to se vrijeme nemojte tuširati ni kupati.
6. Nakon isteka 8 sati operite područje koje je bilo prekriveno kremom blagim sapunom i vodom.

Nanesite dovoljno kreme da prekrijete liječeno područje i 1 cm oko liječenoga područja svaki dan, 5 uzastopnih dana svaki tjedan tijekom 6 tjedana. Na primjer kremu primjenjujte od ponedjeljka do petka. Nemojte ju primjenjivati u subotu i nedjelju.

- **Ako liječite aktiničnu keratozu:**

Upute za nanošenje – (ponedjeljak, srijeda i petak)

1. Prije spavanja operite ruke i liječeno područje blagim sapunom i vodom te ih temeljito osušite.
2. Otvorite novu vrećicu i istisnite sadržaj kreme na vrh prsta.
3. Nanesite kremu Aldara na zahvaćeno područje. Kremu nježno utrljavajte dok ju koža ne upije.
4. Nakon nanošenja kreme, bacite otvorenu vrećicu. Operite ruke sapunom i vodom.
5. Ostavite kremu Aldara da djeluje oko 8 sati. Za to se vrijeme nemojte se tuširati ni kupati.
6. Nakon isteka 8 sati operite područje koje je bilo prekriveno kremom blagim sapunom i vodom.

Primjenjujte kremu Aldara 3 puta tjedno. Kremu primijenite na primjer u ponedjeljak, srijedu i petak. Jedna vrećica sadrži dovoljno kreme za prekrivanje područja od 25 cm². Nastavite s uporabom četiri tjedna. Četiri tjedna nakon završetka prvog ciklusa liječenja Vaš će liječnik procijeniti stanje vaše kože. Ako lezije nisu potpuno nestale, možda će biti potrebno liječenje daljnjih 4 tjedna.

Ako primijenite više kreme Aldara nego što ste trebali

Isperite suvišnu kremu blagim sapunom i vodom. Kad nestanu reakcije na koži, možete nastaviti s liječenjem.

Ako slučajno progutate kremu Aldara, molimo posavjetujte se s liječnikom.

Ako ste zaboravili primijeniti kremu Aldara

Ako ste zaboravili primijeniti kremu, nanesite ju čim se sjetite i nastavite dalje prema uobičajenom rasporedu. Ne primjenjujte kremu više od jednom dnevno.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svojem liječniku i ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način:

Vrlo česte nuspojave (pojavljuju se kod više od 1 od 10 bolesnika)

Česte nuspojave (pojavljuju se kod manje od 1 od 10 bolesnika)

Manje česte nuspojave (pojavljuju se kod manje od 1 od 100 bolesnika)

Rijetke nuspojave (pojavljuju se kod manje od 1 od 1000 bolesnika)

Vrlo rijetke nuspojave (pojavljuju se kod manje od 1 od 10 000 bolesnika).

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može prouzročiti nuspojave, iako se one ne pojavljuju kod svih bolesnika.

Ako se ne osjećate dobro dok primjenjujete kremu Aldara, potrebno je što prije obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

Neki bolesnici uočili su promjene u boji kože na području nanošenja kreme Aldara. Iako te promjene u većine bolesnika nestaju tijekom vremena, u nekih bolesnika ostaju trajno.

Ako Vaša koža loše reagira na kremu Aldara, prestanite s primjenom, isperite područje blagim sapunom i vodom te se posavjetujte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

U nekih bolesnika primijećeno je smanjenje broja stanica u krvi. Smanjenje broja stanica u krvi može Vas učiniti sklonijima infekcijama, nastajanju modrica ili umornima. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, obavijestite o tome svojeg liječnika.

Neki bolesnici koji pate od autoimunih poremećaja mogu doživjeti pogoršanje stanja. Ako primijetite bilo kakvu promjenu tijekom liječenja kremom Aldara, obavijestite svog liječnika.

Ozbiljne kožne reakcije prijavljene su rijetko. Ako na koži zapazite lezije ili promjene koje su od malih crvenkastih područja razvile karakterističan izgled mete, a mogu biti praćene simptomima kao što su: svrbež, vrućica, opće loše stanje, bol u zglobovima, problemi s vidom, pečenje, bol ili svrbež očiju, ranice u usnoj šupljini, prestanite primjenjivati kremu Aldara i obavijestite o tome svojeg liječnika.

Kod manjeg broja bolesnika došlo je do gubitka dlaka na mjestu liječenja ili u okolnom području.

● Ako liječite genitalne bradavice:

Većina nuspojava kreme Aldara posljedica je njezina lokalnog djelovanja na kožu.

Vrlo česte nuspojave uključuju crvenilo (61% bolesnika), ljuštenje kože (30%), perutanje i oticanje. Također se mogu pojaviti otvrdnuća ispod kože, otvorene male rane, krasta koja nastaje tijekom zacjeljivanja i mjehurići ispod kože. U području primjene kreme Aldara možete osjetiti svrbež (32% bolesnika), osjećaj žarenja (26% bolesnika) ili bol (8% bolesnika). Većina tih reakcija na koži je blaga i povlači se oko 2 tjedna nakon prekida liječenja.

Česte nuspojave su pojava glavobolje (4% bolesnika ili manje), a **manje česte** su vrućica i simptomi nalik gripi, bol u mišićima i zglobovima, prolaps materice, bol kod žena pri spolnom odnosu, smetnje erekcije, pojačano znojenje, mučnina, simptomi u želucu i debelom crijevu, zujanje u ušima, navale crvenila, umor, omaglica, migrena, trnci i bockanje, nesanica, depresija, gubitak apetita, natečene žlijezde, bakterijske, virusne i gljivične infekcije (npr. herpes na usni), vaginalne infekcije uključujući gljivične infekcije kandidom, kašalj i prehlada s upalom grla.

Vrlo rijetke nuspojave su teške i bolne reakcije, osobito u slučajevima primjene veće količine kreme od preporučene. U nekih žena su vrlo rijetko bolne kožne reakcije u području otvora vagine otežale izlučivanje urina. Ako to primijetite, odmah potražite medicinsku pomoć.

● Ako liječite bazeocelularni karcinom kože:

Mnoge nuspojave kreme Aldara posljedica su njezina lokalnog djelovanja na kožu. Lokalne kožne reakcije mogu biti znak djelovanja lijeka.

Vrlo često liječena koža može malo svrbjeti.

Česte nuspojave uključuju: trnce i bockanje, manje oteku na koži, bol, pečenje, iritaciju, krvarenje, crvenilo ili osip.

Ako kožna reakcija izazove prekomjernu nelagodu kože, posavjetujte se s liječnikom. Liječnik Vam može savjetovati da prestanete primjenjivati kremu Aldara na nekoliko dana (tj. kratku stanku u liječenju). Ako se pojavi gnoj ili drugi znak infekcije, posavjetujte se s liječnikom. Uz reakcije na koži česte nuspojave uključuju i natečene žlijezde i bol u leđima.

Manje česte nuspojave kod nekih bolesnika uključuju reakcije na mjestu primjene kreme (iscjedak, upala, oticanje, stvaranje krasti, pucanje kože, mjehurići, dermatitis) ili razdražljivost, mučninu, suha usta, simptome nalik gripi i umor.

● Ako liječite aktiničnu keratozu:

Većina nuspojava kreme Aldara posljedica je njezina lokalnog djelovanja na kožu. Lokalne kožne reakcije mogu biti znak djelovanja lijeka.

Vrlo često liječena koža može malo svrbjeti.

Česte nuspojave uključuju bol, pečenje, iritaciju i crvenilo.

Ako kožna reakcija izazove prekomjernu nelagodu kože, posavjetujte se s liječnikom. Liječnik Vam može savjetovati da prestanete primjenjivati kremu Aldara na nekoliko dana (tj. kratku stanku u liječenju). Ako se pojavi gnoj ili drugi znak infekcije, posavjetujte se s liječnikom. Uz reakcije na koži česte nuspojave su i glavobolja, gubitak teka, mučnina, bol u mišićima i zglobovima i umor.

Manje česte nuspojave uključuju kod nekih bolesnika reakcije na mjestu primjene kreme (krvarenje, upala, iscjedak, osjetljivost, oticanje, manje oteku na koži, trnce i bockanje, stvaranje krasti, stvaranje ožiljaka, ulceracije ili osjećaj topline ili nelagode) ili upalu sluznice nosa, začepljenje nosa, gripu ili simptome nalik gripi, depresiju, iritaciju oka, oticanje kapaka, bol u grlu, proljev, aktiničnu keratozu, crvenilo, oticanje lica, stvaranje ulkusa (čireva), bol u udovima, vrućicu, slabost ili drhtanje.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).* Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovoga lijeka.

5. Kako čuvati Aldara kremu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake EXP.

Jednom otvorene vrećice ne smiju se ponovno upotrijebiti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aldara krema sadrži

- Djelatna tvar je imikvimod. Jedna vrećica sadrži 250 mg kreme (100 mg kreme sadrži 5 mg imikvimoda).
- Pomoćne tvari su: izostearatna kiselina, benzilni alkohol, cetilni alkohol, stearilni alkohol, bijeli vazelin, polisorbat 60, sorbitanstearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), ksantanska guma i pročišćena voda.(pogledajte u odjeljku 2 dio Aldara krema sadrži metilhidroksibenzoat, propilhidroksibenzoat, cetilni alkohol, stearilni alkohol i benzilni alkohol

Kako krema Aldara izgleda i sadržaj pakiranja

- Jedna vrećica Aldara 5% kreme sadrži 250 mg bijele do blago žute kreme.
 - Jedna kutija sadrži 12 ili 24 vrećice od poliesterske/aluminijske folije za jednokratnu uporabu.
- Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

Proizvođač

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: +32 2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 63 63 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 010 0002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

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

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

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
1138 Budapest
Váci út 150.
Tel: +36 1 465 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
Viatris AS
Hagaløkkveien 26
1383 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

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

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

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

România
BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

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

Lietuva

Viatis UAB
Žalgirio str. 90-100
Vilnius LT-09303
Tel. + 370 52051288

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatis Oy
Vaisalandie 2-8/Vaisalavägen 2-8
02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u (MM/GGGG).

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.