

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALDARA 5% krem

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda saszetka zawiera 12,5 mg imikwimodu w 250 mg kremu (5%).  
100 mg kremu zawiera 5 mg imikwimodu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:  
metylu hydroksybenzoesan (E 218) 2,0 mg /g kremu  
propylu hydroksybenzoesan (E 216) 0,2 mg /g kremu  
alkohol cetylowy 22,0 mg /g kremu  
alkohol stearylowy 31,0 mg /g kremu  
alkohol benzylowy 20,0 mg/g kremu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem, o kolorze białym do jasnożółtego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Imikwimod w kremie jest wskazany w miejscowym leczeniu:

- brodawek kończystych (kłykcin kończystych) zewnętrznych narządów płciowych i okolic odbytu u dorosłych,
- powierzchownych ognisk raka podstawnokomórkowego (ang. *superficial basal cell carcinoma* - sBCC) u dorosłych,
- rogowacenia słonecznego (ang. *actinic keratoses* – AKs) - bez cech przerostu i hiperkeratozy, o typowym przebiegu klinicznym - na twarzy lub owłosionej skórze głowy, u pacjentów z wydolnym układem immunologicznym, w przypadku gdy wielkość lub liczba zmian ograniczają skuteczność i (lub) możliwość zastosowania krioterapii oraz gdy inne metody miejscowego leczenia są przeciwwskazane lub nieodpowiednie.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Dawkowanie:*

Częstość i czas trwania leczenia imikwimodem w kremie są różne, w zależności od wskazań.

#### Brodawki zewnętrznych narządów płciowych u dorosłych

Imikwimod w kremie należy nakładać 3 razy w tygodniu (na przykład w poniedziałek, środę i piątek lub we wtorek, czwartek i sobotę) przed snem i pozostawić na skórze przez 6 do 10 godzin. Leczenie imikwimodem w kremie powinno się kontynuować aż do ustąpienia widocznych brodawek płciowych i brodawek okolicy odbytu lub maksymalnie przez 16 tygodni w leczeniu każdego epizodu występowania brodawek.

Nakładane ilości patrz punkt 4.2 Sposób podawania.

## Powierzchnowy rak podstawnocomórkowy u dorosłych

Imikwimod w kremie powinno się nakładać 5 razy w tygodniu przez 6 tygodni (na przykład: od poniedziałku do piątku) wieczorem przed snem i pozostawić na skórze w przybliżeniu przez 8 godzin. Nakładane ilości patrz punkt 4.2 Sposób podawania.

## Rogowacenie słoneczne u dorosłych

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza. Imikwimod w kremie należy nakładać 3 razy w tygodniu (np. w poniedziałek, środę oraz piątek) przez cztery tygodnie przed snem i pozostawić na skórze przez ok. 8 godzin. Należy nałożyć krem w ilości wystarczającej do pokrycia leczonego miejsca. Po 4 tygodniach od zakończenia leczenia należy ocenić, czy rogowacenie słoneczne ustąpiło. Jeżeli zmiany utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez dalsze cztery tygodnie.

Maksymalna zalecana dawka to jedna saszetka.

Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia silnych zapalnych reakcji skórnych (patrz punkt 4.4) lub zakażenia w obrębie leczonego miejsca. W przypadku zakażenia należy zastosować odpowiednie metody leczenia. Każdy okres leczenia nie powinien przekraczać 4 tygodni, nawet w przypadku pominięcia dawki leku lub przerwy w leczeniu.

Jeżeli badanie kontrolne przeprowadzone około 8 tygodni po ostatnim, trwającym 4 tygodnie okresie leczenia wykaże, że zmiany w leczonym miejscu nie ustąpiły całkowicie, można rozważyć dodatkowy 4-tygodniowy okres leczenia.

Zalecane jest inne leczenie, jeśli leczone zmiany (leczona zmiana) nie wykażą wystarczającej odpowiedzi na leczenie kremem Aldara.

W przypadku wystąpienia nawrotu zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego, które ustąpiły po jednym lub dwóch okresach leczenia, można ponowić stosowanie jednego lub dwóch dodatkowych okresów leczenia kremem Aldara, z zachowaniem co najmniej 12-tygodniowej przerwy w leczeniu (patrz punkt 5.1).

## Informacje dotyczące wszystkich wskazań:

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien nałożyć krem gdy tylko sobie o tym przypomni, a następnie powinien kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami. Jednak nie należy stosować kremu częściej niż raz na dobę.

## *Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania imikwimodu u dzieci i młodzieży w zatwierdzonych wskazaniach.

Preparatu Aldara nie należy stosować u dzieci i młodzieży z mięczakiem zakaźnym ze względu na brak skuteczności w tym wskazaniu (patrz punkt 5.1).

## Sposób podawania

## Brodawki zewnętrznych narządów płciowych

Imikwimod w kremie należy nakładać cienną warstwą i wcierać w oczyszczoną powierzchnię brodawek, aż do zniknięcia kremu. Krem należy stosować tylko na miejsca zmienione chorobowo, unikać nakładania go na powierzchnie wewnętrzne. Imikwimod w kremie należy stosować przed snem. Należy unikać prysznica lub kąpieli przez 6 do 10 godzin po zastosowaniu kremu. Po tym czasie imikwimod w kremie koniecznie należy zmyć wodą z łagodnym mydłem. Nałożenie nadmiernej ilości kremu lub długotrwały kontakt leku ze skórą może spowodować silny odczyn

w miejscu nałożenia (patrz punkty 4.4, 4.8 i 4.9). Krem z saszetki jednorazowego użytku wystarcza na pokrycie brodawek o powierzchni 20 cm<sup>2</sup>. Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie. Przed i po nałożeniu kremu należy dokładnie umyć ręce. Nieobrzezani mężczyźni leczący brodawki znajdujące się pod napletkiem powinni codziennie odprowadzać napletek i myć całą jego powierzchnię (patrz punkt 4.4).

#### Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy

Przed nałożeniem imikwimodu w kremie pacjenci powinni zmyć leczone miejsca wodą z łagodnym mydłem i starannie wysuszyć. Należy nałożyć ilość kremu wystarczającą do pokrycia leczonego miejsca z jednocentymetrowym marginesem skóry otaczającej tkankę nowotworu. Wcierać krem w leczone miejsce aż do zniknięcia kremu. Krem należy nakładać wieczorem przed snem i pozostawić na skórze w przybliżeniu przez 8 godzin. W tym czasie nie należy korzystać z kąpeli ani prysznica. Po tym czasie imikwimod w kremie koniecznie należy zmyć wodą z łagodnym mydłem. Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie. Przed i po nałożeniu kremu należy dokładnie umyć ręce.

Odpowiedź kliniczną na imikwimod w kremie należy oceniać po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. W razie niezadowolającej odpowiedzi ze strony leczonego guza należy zastosować inną metodę leczenia (patrz punkt 4.4).

Jeżeli w leczonym miejscu wystąpi zakażenie lub reakcja skórna na imikwimod w kremie spowoduje nadmierny dyskomfort, można przerwać leczenie na kilka dni (patrz punkt 4.4). W przypadku zakażenia należy zastosować odpowiednie metody leczenia.

#### Rogowacenie słoneczne

Przed nałożeniem preparatu imikwimod w kremie pacjenci powinni zmyć leczony obszar wodą z łagodnym mydłem i starannie wysuszyć. Należy nałożyć ilość kremu wystarczającą do pokrycia leczonego miejsca. Krem należy wcierać aż do całkowitego wniknięcia do skóry. Krem należy nakładać wieczorem przed snem i pozostawić na skórze przez ok. 8 godzin. W tym czasie nie należy korzystać z kąpeli ani prysznica. Po tym okresie imikwimod w kremie należy zmyć wodą z łagodnym mydłem. Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie. Przed nałożeniem i po nałożeniu kremu należy dokładnie umyć ręce.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Imikwimod w kremie jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Brodawki zewnętrznych narządów płciowych, powierzchnowy rak podstawnokomórkowy oraz rogowacenie słoneczne:

Unikać kontaktu z oczami, wargami i nozdrzami.

Imikwimod może zaostrzać stany zapalne skóry.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania imikwimodu w kremie u pacjentów z chorobami z autoagresji (patrz punkt 4.5). W tej grupie pacjentów zaleca się dokonanie bilansu korzyści z leczenia imikwimodem i zagrożeń wynikających z ryzyka pogorszenia choroby z autoagresji.

Imikwimod w postaci kremu należy stosować ostrożnie u pacjentów po przeszczepieniach narządów (patrz punkt 4.5). W tej grupie pacjentów zaleca się przeprowadzenie bilansu korzyści z leczenia imikwimodem i zagrożeń wynikających z ryzyka odrzucenia przeszczepu lub reakcji przeszczepu przeciwko gospodarzowi.

Nie zaleca się stosowania imikwimodu w kremie dopóty, dopóki skóra nie wygoi się po uprzednio stosowanych lekach lub po zabiegu chirurgicznym. Stosowanie na uszkodzoną skórę może spowodować zwiększone ogólnoustrojowe wchłanianie imikwimodu prowadzące do zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.8 i 4.9)

Podczas leczenia imikwimodem w kremie nie zaleca się stosowania opatrunku okluzyjnego.

Substancje pomocnicze: hydroksybenzoesan metylu (E 218) i hydroksybenzoesan propylu (E 216), mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Alkohol cetylowy i alkohol stearynowy mogą powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry). Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne i łagodne miejscowe podrażnienie.

Rzadko, tylko po kilkakrotnym zastosowaniu imikwimodu w kremie mogą wystąpić stany zapalne skóry o znacznym nasileniu, przebiegające z sączeniem lub powstawaniem nadżerek. Miejscowym reakcjom skórnym mogą towarzyszyć (lub nawet je poprzedzać) ogólne podmiotowe i przedmiotowe objawy grypopodobne, w tym złe samopoczucie, gorączka, nudności, bóle mięśni i dreszcze. W takich przypadkach należy rozważyć przerwanie leczenia.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania imikwimodu w kremie u pacjentów ze zmniejszona rezerwą układu krwiotwórczego (patrz punkt 4.8.d).

#### Brodawki zewnętrznych narządów płciowych

Doświadczenia w leczeniu imikwimodem w kremie mężczyzn z brodawkami napletka są ograniczone. Baza danych zawierająca informacje o bezpieczeństwie stosowania imikwimodu w kremie trzy razy w tygodniu u nieobrzezanych mężczyzn, przestrzegających codziennej higieny napletka dotyczy mniej niż 100 pacjentów. W innych badaniach, w których nie przestrzegano codziennych zabiegów higienicznych napletka, wystąpiły dwa przypadki zaawansowanej stulejki i jeden przypadek zwężenia, który doprowadził do konieczności obrzezania. Leczenie w tej populacji pacjentów jest zatem zalecane tylko u mężczyzn, którzy są w stanie lub są skłonni przestrzegać codziennych zabiegów higienicznych napletka. Wczesne oznaki zwężenia mogą obejmować miejscowe reakcje skórne (np. nadżerka, owrzodzenie, obrzęk, stwardnienie) lub narastającą trudność odprowadzania napletka. Jeśli wystąpią te objawy, należy natychmiast przerwać leczenie. Na podstawie aktualnego stanu wiedzy, nie zaleca się leczenia brodawek cewki moczowej, wewnątrzpochwowych, szyjki macicy, odbytu lub wewnątrzrodzimnych. Leczenia imikwimodem w kremie nie należy rozpoczynać na tkankach, na których znajdują się otwarte rany lub obrażenia przed ich wygojeniem.

Często występują miejscowe reakcje skórne, takie jak rumień, nadżerka, otarcie naskórka, łuszczenie się i obrzęk. Odnotowano także inne reakcje miejscowe, takie jak stwardnienie, owrzodzenie, strupy i pęcherze. W razie wystąpienia skórných reakcji nietolerancji, krem należy usunąć poprzez zmycie wodą z łagodnym mydłem. Po złagodnieniu reakcji odczynów skórných leczenie imikwimodem w kremie można wznowić.

Ryzyko wystąpienia silnych, miejscowych reakcji skórných może się zwiększyć podczas stosowania imikwimodu w dawkach wyższych niż zalecane (patrz punkt 4.2). Jednak w rzadkich przypadkach, u pacjentów, którzy stosowali imikwimod zgodnie z zaleceniami, zaobserwowano ciężkie reakcje miejscowe, które wymagały leczenia i(lub) spowodowały czasową niezdolność do zapłodnienia. Gdy takie reakcje wystąpiły w ujściu cewki moczowej, u niektórych kobiet powodowały wystąpienie trudności z oddawaniem moczu, czasem wymagające cewnikowania i leczenia okolicy zmienionej chorobowo.

Nie ma danych doświadczalnych dotyczących stosowania imikwimodu bezpośrednio po leczeniu innymi, stosowanymi na skórę lekami w leczeniu zewnętrznych brodawek narządów płciowych lub okolic odbytu. Imikwimod w kremie należy zmyć ze skóry przed stosunkiem płciowym. Imikwimod w kremie może osłabiać kondomy i krążki maciczne, dlatego nie zaleca się równoczesnego stosowania ich z imikwimodem w kremie. Należy rozważyć inne metody antykoncepcji.

Nie zaleca się powtórnego leczenia imikwimodem w kremie pacjentów z upośledzoną odpornością.

Chociaż ograniczone dane wykazały zwiększenie stopnia redukcji brodawek u pacjentów zakażonych HIV, imikwimod w kremie nie okazał się tak skuteczny w usuwaniu brodawek w tej grupie pacjentów.

#### Powierzchnowy rak podstawnocomórkowy

Nie oceniano imikwimodu w kremie w leczeniu raka podstawnocomórkowego zlokalizowanego bliżej niż 1 cm od powiek, nosa, warg lub linii owłosienia.

Podczas leczenia, do czasu zagojenia zmian chorobowych, leczona skóra będzie się prawdopodobnie znacząco różniła od prawidłowej skóry. Miejscowe reakcje skórne są częste, jednak ich nasilenie zwykle zmniejsza się w trakcie leczenia lub zanikają po zaprzestaniu stosowania kremu imikwimod. Występuje związek pomiędzy całkowitym ustępowaniem brodawek a nasileniem miejscowych reakcji skórnych (np. rumienia). Wspomniane miejscowe reakcje skórne mogą być związane ze stymulacją miejscowej odpowiedzi immunologicznej. Jeżeli jest to konieczne ze względu na dyskomfort lub nasilenie miejscowej reakcji skórnej można zastosować kilkudniową przerwę w leczeniu. Po złagodnieniu reakcji skórnych leczenie imikwimodem w kremie można wznowić.

Wyniki kliniczne leczenia można określić po zakończeniu procesu regeneracji skóry – po około 12 tygodniach po zakończeniu leczenia.

Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w kremie u pacjentów z upośledzoną odpornością.

Nie ma doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania u pacjentów z nawracającą postacią BCCs ani pacjentów leczonych uprzednio z powodu BCCs. Dlatego nie zaleca się leczenia pacjentów, u których uprzednio stosowano leczenie przeciwnowotworowe.

Dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby sugerują, że w przypadku nowotworów znacznych rozmiarów ( $>7,25 \text{ cm}^2$ ) prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie imikwimodem jest mniejsze.

Skórę, na którą nałożono krem, należy chronić przed ekspozycją na światło słoneczne.

#### Rogowacenie słoneczne

W przypadku leczenia zmian chorobowych o objawach klinicznych nietypowych dla rogowacenia słonecznego lub zmian budzących podejrzenie nowotworu należy pobrać wycinek, aby ustalić odpowiednią metodę leczenia.

Nie oceniono skuteczności leczenia imikwimodem rogowacenia słonecznego powiek, wewnętrznych powierzchni nozdrzy lub uszu ani warg (czerwieni wargowej).

Istnieją bardzo ograniczone dane na temat leczenia imikwimodem zmian o typie rogowacenia słonecznego umiejscowionych poza twarzą i owłosioną skórą głowy. Ponieważ dostępne dane na temat leczenia rogowacenia słonecznego na skórze przedramion i rąk nie potwierdzają jego skuteczności, leczenie takich przypadków nie jest zalecane.

Nie zaleca się stosowania imikwimodu w leczeniu rogowacenia słonecznego z cechami znacznej hiperkeratozy lub przerostu, (np. w przypadku rogów skórnych).

Podczas leczenia, do czasu zagojenia zmian chorobowych, wygląd zmienionego chorobowo miejsca na skórze może być znacząco inny niż wygląd normalnej skóry. Miejscowe reakcje skórne występują często, jednak zwykle zmniejszają się stopniowo podczas leczenia lub ustępują po zaprzestaniu stosowania imikwimodu w kremie. Istnieje związek pomiędzy całkowitym ustępowaniem zmian a nasileniem miejscowych reakcji skórnych (np. rumienia). Wspomniane miejscowe reakcje skórne mogą być związane z pobudzeniem miejscowej odpowiedzi immunologicznej. Jeżeli jest to konieczne,

ze względu na dyskomfort lub nasilenie miejscowej reakcji skórnej, można zastosować kilkudniową przerwę w leczeniu. Leczenie preparatem imikwimod w kremie można wznowić, gdy odczyn skóry ulegnie zmniejszeniu.

Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 tygodnie, również w przypadku pominięcia dawki lub przerwy w leczeniu.

Skuteczność kliniczną leczenia można ocenić po zakończeniu procesu regeneracji skóry – po około 4 do 8 tygodni od zakończenia leczenia.

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w kremie u pacjentów z upośledzoną odpornością.

Informacje dotyczące ponownego leczenia zmian w przebiegu rógowacenia słonecznego, które ustąpiły po jednym lub dwóch okresach leczenia, podano w punkcie 4.2 i 5.1.

Dane pochodzące z otwartego badania klinicznego sugerują, że odsetek całkowitego ustąpienia objawów rógowacenia słonecznego jest mniejszy u pacjentów, u których występuje ponad 8 ognisk rógowacenia słonecznego niż u pacjentów z mniej niż 8 ogniskami.

Skórę, na którą nałożono krem, należy chronić przed ekspozycją na światło słoneczne.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, w tym z lekami immunosupresyjnymi. Interakcje z lekami o działaniu ogólnoustrojowym są ograniczone ze względu na minimalną przezskórną absorpcję imikwimodu w kremie.

Ze względu na to, że imikwimod w kremie wykazuje działanie pobudzające układ odpornościowy, należy stosować go ostrożnie u pacjentów, u których jest stosowane leczenie immunosupresyjne (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

##### Karmienie piersią

Ponieważ po pojedynczej dawce i wielokrotnych dawkach podanych miejscowo nie wykrywano w surowicy mierzalnych stężeń imikwimodu ( $>5$  ng/ml), nie można udzielić specjalnej porady dotyczącej stosowania lub niestosowania leku u kobiet karmiących piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Aldara krem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### a) Ogólny opis:

#### Brodawki zewnętrznych narządów płciowych

W osiowych badaniach klinicznych, z dawkowaniem 3 razy w tygodniu, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, ocenionymi jako prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z leczeniem imikwimodem w kremie, były reakcje w miejscu leczenia brodawek (33,7% pacjentów otrzymujących imikwimod). Odnotowano także ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym bóle głowy (3,7%), objawy grypopodobne (1,1%) i bóle mięśniowe (1,5%).

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane podczas badań kontrolowanych placebo i badań otwartych, obejmujących 2292 pacjentów leczonych imikwimodem w kremie. Uważa się, że te działania niepożądane były przynajmniej częściowo związane przyczynowo z leczeniem imikwimodem.

#### Powierzchnowy rak podstawnkomórkowy

W badaniach z dawkowaniem 5 razy w tygodniu u 58% pacjentów wystąpił co najmniej jeden przypadek zdarzenia niepożądanego. Najczęściej zgłaszane w badaniach zdarzenia niepożądane, oceniane jako prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z leczeniem imikwimodem w kremie obejmowały reakcje miejscowe, występujące u 28,1% pacjentów. Pacjenci otrzymujący imikwimod w kremie zgłaszali również pewne ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym bóle pleców (1,1%) i objawy grypopodobne (0,5%).

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane podczas badań III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujących 185 pacjentów z powierzchnowym rakiem podstawnkomórkowym leczonych imikwimodem w kremie. Uważa się, że te działania niepożądane były co najmniej częściowo związane z leczeniem imikwimodem.

#### Rogowacenie słoneczne

W osiowych badaniach klinicznych, w których podawano imikwimod 3 razy tygodniowo przez maksymalnie dwa 4-tygodniowe cykle leczenia, 56% pacjentów stosujących imikwimod zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. We wspomnianych badaniach klinicznych najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, kwalifikowanym jako prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem imikwimodem, były odczyny w miejscu stosowania (występujące u 22% pacjentów leczonych imikwimodem w kremie). Pacjenci otrzymujący imikwimod zgłaszali również ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym bóle mięśniowe (2%).

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane w badaniach III fazy z grupą kontrolną otrzymującą podłoże leku, obejmujących 252 pacjentów z rogowaceniem słonecznym. Uznaje się, że wymienione zdarzenia niepożądane były co najmniej częściowo związane z leczeniem imikwimodem.

### b) Tabelaiczne zestawienie zdarzeń niepożądanych:

Częstość występowania zdefiniowano jako „bardzo często” ( $\geq 1/10$ ), „często” ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) i „niezbyt często” ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ). Nie opisano odnotowanych w badaniach klinicznych działań występujących z mniejszą częstością.

|                                                                        | <b>Brodawki zewnętrznych narządów płciowych u dorosłych<br/>(3 x tyg./16 tyg.)<br/>n = 2292</b> | <b>Powierzchniowy rak podstawnokiorkowy u dorosłych<br/>(5 x tyg./6 tyg.)<br/>n = 185</b> | <b>Rogowacenie słoneczne<br/>(3 x tyg./4 lub 8 tyg.)<br/>n = 252</b> |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</b>                             |                                                                                                 |                                                                                           |                                                                      |
| Zakażenie                                                              | Często                                                                                          | Często                                                                                    | Niezbyt często                                                       |
| Krosty                                                                 |                                                                                                 | Często                                                                                    | Niezbyt często                                                       |
| Opryszczka pospolita                                                   | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Kandydoza narządów płciowych                                           | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Zapalenie pochwy                                                       | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Zakażenie bakteryjne                                                   | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Zakażenie grzybicze                                                    | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych                                     | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Zapalenie sromu                                                        | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Zapalenie błony śluzowej nosa                                          |                                                                                                 |                                                                                           | Niezbyt często                                                       |
| Grypa                                                                  |                                                                                                 |                                                                                           | Niezbyt często                                                       |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</b>                             |                                                                                                 |                                                                                           |                                                                      |
| Limfadenopatia                                                         | Niezbyt często                                                                                  | Często                                                                                    | Niezbyt często                                                       |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</b>                            |                                                                                                 |                                                                                           |                                                                      |
| Anoreksja                                                              | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           | Często                                                               |
| <b>Zaburzenia psychiczne:</b>                                          |                                                                                                 |                                                                                           |                                                                      |
| Bezsennosc                                                             | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Depresja                                                               | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           | Niezbyt często                                                       |
| Drażliwość                                                             |                                                                                                 | Niezbyt często                                                                            |                                                                      |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego:</b>                                    |                                                                                                 |                                                                                           |                                                                      |
| Bóle głowy                                                             | Często                                                                                          |                                                                                           | Często                                                               |
| Parestezje                                                             | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Zawroty głowy                                                          | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Migrena                                                                | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Senność                                                                | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| <b>Zaburzenia oka:</b>                                                 |                                                                                                 |                                                                                           |                                                                      |
| Podrażnienie spojówek                                                  |                                                                                                 |                                                                                           | Niezbyt często                                                       |
| Obrzęk powiek                                                          |                                                                                                 |                                                                                           | Niezbyt często                                                       |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika:</b>                                     |                                                                                                 |                                                                                           |                                                                      |
| Szum w uszach                                                          | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| <b>Zaburzenia naczyń:</b>                                              |                                                                                                 |                                                                                           |                                                                      |
| Uderzenia gorąca                                                       | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</b> |                                                                                                 |                                                                                           |                                                                      |
| Zapalenie gardła                                                       | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Zapalenie błony śluzowej nosa                                          | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Przekrwienie błony śluzowej nosa                                       |                                                                                                 |                                                                                           | Niezbyt często                                                       |
| Ból gardła lub krtani                                                  |                                                                                                 |                                                                                           | Niezbyt często                                                       |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit:</b>                                     |                                                                                                 |                                                                                           |                                                                      |
| Nudności                                                               | Często                                                                                          | Niezbyt często                                                                            | Często                                                               |
| Ból brzucha                                                            | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Biegunka                                                               | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           | Niezbyt często                                                       |
| Wymioty                                                                | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Dolegliwości odbytnicy                                                 | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Bolesne parcie na stolec                                               | Niezbyt często                                                                                  |                                                                                           |                                                                      |
| Suchość w jamie ustnej                                                 |                                                                                                 | Niezbyt często                                                                            |                                                                      |

|                                                           |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>              |                |                |                |
| Świąd                                                     | Niezbyt często |                |                |
| Zapalenie skóry                                           | Niezbyt często | Niezbyt często |                |
| Zapalenie mieszków włosowych                              | Niezbyt często |                |                |
| Wysypka z rumieniem                                       | Niezbyt często |                |                |
| Wyprysk                                                   | Niezbyt często |                |                |
| Wysypka                                                   | Niezbyt często |                |                |
| Zwiększona potliwość                                      | Niezbyt często |                |                |
| Pokrzywka                                                 | Niezbyt często |                |                |
| Rogowacenie słoneczne                                     |                |                | Niezbyt często |
| Rumień                                                    |                |                | Niezbyt często |
| Obrzęk twarzy                                             |                |                | Niezbyt często |
| Owrzodzenie skóry                                         |                |                | Niezbyt często |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</b> |                |                |                |
| Ból mięśni                                                | Często         |                | Często         |
| Ból stawów                                                | Niezbyt często |                | Często         |
| Ból pleców                                                | Niezbyt często | Często         |                |
| Ból kończyny                                              |                |                | Niezbyt często |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</b>                 |                |                |                |
| Dyzuria                                                   | Niezbyt często |                |                |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</b>            |                |                |                |
| Ból narządów płciowych u mężczyzn                         | Niezbyt często |                |                |
| Dolegliwości prącia                                       | Niezbyt często |                |                |
| Dyspareunia                                               | Niezbyt często |                |                |
| Zaburzenia wzwodu prącia                                  | Niezbyt często |                |                |
| Wypadanie macicy i pochwy                                 | Niezbyt często |                |                |
| Ból pochwy                                                | Niezbyt często |                |                |
| Zanikowe zapalenie pochwy                                 | Niezbyt często |                |                |
| Dolegliwości sromu                                        | Niezbyt często |                |                |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b>       |                |                |                |
| Świąd w miejscu aplikacji                                 | Bardzo często  | Bardzo często  | Bardzo często  |
| Ból w miejscu aplikacji                                   | Bardzo często  | Często         | Często         |
| Pieczenie w miejscu aplikacji                             | Często         | Często         | Często         |
| Podrażnienie w miejscu aplikacji                          | Często         | Często         | Często         |
| Rumień w miejscu aplikacji                                |                | Często         | Często         |
| Odczyn w miejscu aplikacji                                |                |                | Często         |
| Krwawienie w miejscu aplikacji                            |                | Często         | Niezbyt często |
| Grudki w miejscu aplikacji                                |                | Często         | Niezbyt często |
| Parestezje w miejscu aplikacji                            |                | Często         | Niezbyt często |
| Wysypka w miejscu aplikacji                               |                | Często         |                |
| Zmęczenie                                                 | Często         |                | Często         |
| Gorączka                                                  | Niezbyt często |                | Niezbyt często |
| Objawy grypopodobne                                       | Niezbyt często | Niezbyt często |                |
| Ból                                                       | Niezbyt często |                |                |
| Osłabienie                                                | Niezbyt często |                | Niezbyt często |
| Złe samopoczucie                                          | Niezbyt często |                |                |
| Dreszcze                                                  | Niezbyt często |                | Niezbyt często |
| Zapalenie skóry w miejscu aplikacji                       |                |                | Niezbyt często |
| Wydzielina w miejscu aplikacji                            |                | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Przeczulica w miejscu aplikacji                           |                |                | Niezbyt często |
| Zapalenie w miejscu aplikacji                             |                | Niezbyt często |                |
| Obrzęk w miejscu aplikacji                                |                | Niezbyt często | Niezbyt często |

|                                            |  |                |                |
|--------------------------------------------|--|----------------|----------------|
| Łuszczenie w miejscu aplikacji             |  | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Blizna w miejscu aplikacji                 |  |                | Niezbyt często |
| Pęknięcie skóry w miejscu aplikacji        |  | Niezbyt często |                |
| Obrzmienie w miejscu aplikacji             |  | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Owrodzenie w miejscu aplikacji             |  |                | Niezbyt często |
| Pęcherzyki w miejscu aplikacji             |  | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Wzrost ciepłoty tkanek w miejscu aplikacji |  |                | Niezbyt często |
| Letarg                                     |  | Niezbyt często |                |
| Uczucie dyskomfortu                        |  |                | Niezbyt często |
| Zapalenie                                  |  |                | Niezbyt często |

#### c) Często występujące działania niepożądane

##### Brodawki zewnętrznych narządów płciowych

Badacze prowadzący badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniali, zgodnie z protokołem badania, objawy przedmiotowe (reakcje skórne). Ocena objawów przedmiotowych, zgodnie z protokołem, wykazała, że miejscowe reakcje skórne – w tym rumień (61%), nadżerki (30%), otarcia, złuszczenie lub łuski (23%) i obrzęk (14%) – występowały często w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których imikwimod w kremie stosowano trzy razy tygodniowo (patrz punkt 4.4). Miejscowe reakcje skórne, takie jak rumień, prawdopodobnie wynikają z dodatkowych działań farmakologicznych imikwimodu w kremie.

W badaniach kontrolowanych placebo donoszono także o odległych reakcjach skórnych, głównie w postaci rumienia (44%). Przedstawione reakcje występowały w miejscach, w których nie było brodawek, ale które mogły stykać się z imikwimodem w kremie. W większości reakcje skórne były łagodne do umiarkowanych i ustępowały w ciągu 2 tygodni po zaprzestaniu leczenia. Jednak w niektórych przypadkach reakcje te miały ciężki charakter, wymagały leczenia i (lub) powodowały dysfunkcje. W bardzo rzadkich przypadkach ciężkie reakcje w ujściu cewki moczowej powodowały dyzurię (patrz punkt 4.4).

##### Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy

Badacze prowadzący badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniali, zgodnie z protokołem badania, objawy przedmiotowe (reakcje skórne). Ocena objawów przedmiotowych, zgodna z protokołem badania, wskazuje, że w badaniach, w których stosowano imikwimod w kremie 5 razy tygodniowo, bardzo często stwierdzano rumień (31%), zaawansowane nadżerki (13%) oraz nasilone łuszczenie skóry i tworzenie strupów (19%). Miejscowe reakcje skórne, takie jak rumień, prawdopodobnie wynikają z dodatkowego działania farmakologicznego imikwimodu w kremie.

Podczas leczenia imikwimodem odnotowano zakażenia skóry. Wprawdzie nie obserwowano poważnych następstw, jednak w przypadku uszkodzenia ciągłości skóry zawsze należy uwzględniać możliwość zakażenia.

##### Rogowacenie słoneczne

W badaniach klinicznych, w których podawano imikwimod w kremie 3 razy w tygodniu przez 4 lub 8 tygodni do najczęściej występujących reakcji w miejscu podania należały: świąd (14%) oraz pieczenie (5%) leczonej okolicy. Silny rumień (24%) oraz złuszczenie lub tworzenie się strupów (20%) występowały bardzo często. Miejscowe reakcje skórne, np. rumień, są prawdopodobnie następstwem dodatkowych działań farmakologicznych imikwimodu w kremie. Informacje na temat okresów przerwy w leczeniu — patrz punkt 4.2 i 4.4.

Podczas leczenia preparatem imikwimod obserwowano zakażenia skóry. Wprawdzie nie doszło do poważnych następstw, jednak w przypadku uszkodzenia ciągłości skóry zawsze należy uwzględniać możliwość zakażenia.

d) Zdarzenia niepożądane występujące we wszystkich wskazaniach:

Donoszono o miejscowych odbarwieniach lub przebarwieniach po stosowaniu imikwimodu w kremie. Informacje uzyskane z badań kontrolnych sugerują, że zmiany zabarwienia skóry u niektórych pacjentów mogą być trwałe. Po 5 latach po zakończeniu leczenia sBCC przeprowadzono badania kontrolne u 162 pacjentów. U 37% pacjentów obserwowano lekkie odbarwienia, a u 6% - umiarkowane odbarwienia. U 56% pacjentów nie wystąpiły odbarwienia; nie notowano przebarwień.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia rogowacenia słonecznego imikwimodem częstość występowania łysienia w miejscu aplikacji kremu lub jego otoczeniu wynosiła 0,4% (5 z 1214). Po wprowadzeniu preparatu do obrotu otrzymano raporty dotyczące możliwego związku łysienia z leczeniem niewielkich, powierzchniowych ognisk raka podstawnokomórkowego oraz brodawek narządów płciowych zewnętrznych.

W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie stężenia hemoglobiny, białych krwinek, bezwzględnej liczby neutrofilów i trombocytów. Uważa się, że nie jest to istotne klinicznie u pacjentów z prawidłową rezerwą układu krwiotwórczego. Badania kliniczne nie obejmowały pacjentów z nieprawidłową rezerwą układu krwiotwórczego. W raportach otrzymanych po wprowadzeniu preparatu do obrotu opisywano również zmniejszenie wartości parametrów hematologicznych, wskazujące na konieczność leczenia. Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego odnotowano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadko zgłaszano zaostrzenie przebiegu chorób autoimmunologicznych.

W badaniach klinicznych rzadko zgłaszano przypadki reakcji skórnych występujących w miejscach nie związanych z miejscem występowania choroby, w tym rumień wielopostaciowy. Ciężkie reakcje skórne zgłaszane po wprowadzeniu preparatu do obrotu obejmowały rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz skórną postać toczenia rumieniowatego.

e) Dzieci i młodzież

Przeprowadzono kontrolowane badania kliniczne imikwimodu w grupie dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.1). Nie było dowodów na działanie ogólnoustrojowe. Reakcje w miejscu podania częściej występowały po aplikacji imikwimodu, niż podłoża. Częstość występowania i nasilenie tych reakcji nie różniło się jednak od obserwowanych podczas stosowania imikwimodu u dorosłych zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami. Nie donoszono o ciężkich działaniach niepożądanych spowodowanych przez imikwimod u dzieci i młodzieży.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Podczas stosowania miejscowego nie jest możliwe ogólnoustrojowe przedawkowanie imikwimodu w kremie, ze względu na minimalne wchłanianie przezskórne. Badania na królikach wykazały, że w przypadku podania imikwimodu na skórę śmiertelna dawka jest większa niż 5g/kg mc. Długotrwałe przedawkowywanie imikwimodu w kremie może spowodować wystąpienie ciężkich miejscowych odczynów skórnych.

Po przypadkowym spożyciu pojedynczej dawki 200 mg imikwimodu, co odpowiada zawartości około 16 sasetek, mogą wystąpić nudności, wymioty, ból głowy, bóle mięśniowe i gorączka.

Po wielokrotnym doustnym podaniu dawki  $\geq 200$  mg najcięższym klinicznie, zgłoszonym zdarzeniem niepożądanym był spadek ciśnienia, który ustąpił po doustnym lub dożylnym podaniu płynów.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyki do stosowania miejscowego, leki przeciwwirusowe.  
Kod ATC: D06B B10.

Imikwimod jest modulatorem odpowiedzi immunologicznej. Badania wysycenia wiązań sugerują, że na komórkach odpowiedzi immunologicznej istnieje receptor błonowy dla imikwimodu. Imikwimod nie posiada bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej. W modelowych badaniach na zwierzętach imikwimod jest skutecznym środkiem przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym, głównie w związku z indukcją interferonu alfa i innych cytokin. W badaniach klinicznych wykazano indukcję interferonu alfa i innych cytokin po podaniu imikwimodu w kremie na brodawki narządów płciowych.

W badaniach farmakokinetycznych wykazano wzrost poziomu interferonu alfa i innych cytokin w ustroju po miejscowym podaniu imikwimodu.

#### Brodawki zewnętrznych narządów płciowych

Skuteczność kliniczna:

W 3 osiowych badaniach III fazy, oceniających skuteczność imikwimodu, wykazano, że leczenie imikwimodem przez szesnaście tygodni było znacznie skuteczniejsze niż leczenie podłożem leku. Skuteczność leczenia mierzono całkowitym ustępowaniem brodawek.

U 119 pacjentek leczonych imikwimodem łączny odsetek ustąpienia zmian wyniósł 60% w porównaniu z 20% u 105 pacjentek leczonych podłożem leku (95%CI dla różnicy w odsetku ustąpienia zmian: 20% do 61%,  $p < 0,001$ ). U pacjentek leczonych imikwimodem, u których uzyskano całkowite ustąpienie brodawek, mediana czasu potrzebnego do ustąpienia zmian wynosiła 8 tygodni.

U 157 pacjentów leczonych imikwimodem, łączny odsetek ustąpienia zmian wyniósł 23% w porównaniu z 5% u 161 pacjentów leczonych podłożem leku (95%CI dla różnicy w odsetku ustąpienia zmian: 3% do 36%,  $p < 0,001$ ). U pacjentów leczonych imikwimodem, u których uzyskano całkowite ustąpienie brodawek, mediana czasu potrzebnego do ustąpienia zmian wynosiła 12 tygodni.

#### Powierzchny rak podstawnocomórkowy

Skuteczność kliniczna:

W dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą podłoże kremu oceniano skuteczność imikwimodu podawanego 5 razy w tygodniu przez 6 tygodni. Histologicznie potwierdzono rozpoznanie jednoogniskowych pierwotnych raków podstawnocomórkowych typu powierzchniowego o minimalnej powierzchni wynoszącej 0,5 cm<sup>2</sup> i maksymalnej średnicy 2 cm. Z badania wyłączono guzy zlokalizowane w odległości mniejszej niż 1 cm od oczu, nosa, ust, uszu lub linii owłosienia.

W summarycznej analizie podanych dwóch badań całkowite ustąpienie potwierdzono histologicznie u 82% (152/185) pacjentów. Rozpatrując punkt końcowy złożony dodatkowo z oceny stanu klinicznego, całkowite ustąpienie zmian zaobserwowano u 75% (139/185) pacjentów. Po porównaniu uzyskanych wyników z grupą otrzymującą tylko podłoże kremu (odpowiednio – 3% [6/179] i 2% [3/179]) stwierdzono znamienność statystyczną ( $p < 0,001$ ). Stwierdzono istotny związek między nasileniem miejscowej reakcji skórnej (np. rumienia) w czasie leczenia, a całkowitym ustępowaniem raka podstawnocomórkowego.

Wyniki pięcioletnich obserwacji, pochodzące z długoterminowych badań prowadzonych metodą otwartą bez grupy kontrolnej wskazują, że u około 77.9% [95%, CI (71.9%, 83.8%)] leczonych pacjentów uzyskano pełne wyleczenie, które utrzymywało się przez 60 miesięcy.

### Rogowacenie słoneczne

Skuteczność kliniczna:

W dwóch badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą podłoże kremu, analizowano skuteczność imikwimodu podawanego 3 razy w tygodniu w jednym lub dwóch 4-tygodniowych cyklach leczenia z 4-tygodniowym okresem przerwy w leczeniu. U pacjentów rozpoznano typowe, widoczne gołym okiem, nieznaczne zmiany charakterystyczne dla rogowacenia słonecznego, bez cech hiperkeratozy i przerostu, zlokalizowane na ciągłym obszarze twarzy lub owłosionej skórze głowy, o powierzchni 25 cm<sup>2</sup>. Kuracji poddano 4-8 ognisk rogowacenia słonecznego. Całkowity odsetek wyleczenia (imikwimod minus placebo) dla wszystkich badań wyniósł 46,1% (CI 39,0%, 53,1%).

Łączna analiza danych, pochodzących z 2 badań, polegających na rocznej obserwacji pacjentów wskazuje, że częstość występowania nawrotów choroby po 12 miesiącach wyniosła 27% (35/128 pacjentów) u tych uczestników badania kontrolnego, u których ustąpiły objawy kliniczne po 1 lub 2 cyklach leczenia. Częstość występowania nawrotów pojedynczych zmian wyniosła 5,6% (41/737). Odsetek występowania nawrotów u pacjentów, którym podano podłoże wyniosła odpowiednio 47% (8/17 pacjentów) i 7,5% (6/80 ognisk).

W dwóch kontrolowanych, randomizowanych badaniach klinicznych i otwartą próbą porównywano długotrwałe wyniki leczenia imikwimodem do leczenia diklofenakiem stosowanym miejscowo u pacjentów z rogowaceniem słonecznym, w odniesieniu do ryzyka przekształcenia się zmian w postaci przedinwazyjną (*in situ*) lub inwazyjną raka płaskonabłonkowego. Leczenie stosowano zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Jeśli w leczonych obszarach rogowacenia słonecznego zmiany nie ustępowały całkowicie, można było rozpocząć dodatkowe okresy leczenia. Wszystkich pacjentów obserwowano do czasu wycofania z badania lub do 3 lat po randomizacji. Uzyskane wyniki pochodzą z metaanalizy danych z obydwu badań.

Spośród łącznej liczby 482 pacjentów włączonych do badania, 481 pacjentów otrzymało leczenie, w tym 243 pacjentów leczono imikwimodem i 238 pacjentów diklofenakiem stosowanym miejscowo. Leczone obszary rogowacenia słonecznego o ciągłej powierzchni około 40 cm<sup>2</sup>, były zlokalizowane na nieowłosionej skórze głowy lub twarzy, w obydwu leczonych grupach ze średnią liczbą 7 początkowych zmian rogowacenia słonecznego o typowym przebiegu klinicznym. Uzyskano doświadczenie kliniczne z 3-letniego okresu badania, w którym u 90 pacjentów zastosowano 3 lub więcej okresów leczenia imikwimodem, u 80 pacjentów zastosowano 5 lub więcej okresów leczenia imikwimodem.

Jeśli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. histologiczną progresję, wykazano że doszło do histologicznej progresji zmian do postaci przedinwazyjnej (*in situ*) lub inwazyjnej raka płaskonabłonkowego w ciągu 3 lat w sumie u 13 spośród 242 pacjentów (5,4%) w grupie leczonej imikwimodem i u 26 spośród 237 pacjentów (11,0%) w grupie leczonej diklofenakiem, przy czym różnica wyniosła -5,6% (95% CI: -10,7% do -0,7%). Histologiczną progresję zmian do postaci inwazyjnej raka płaskonabłonkowego w okresie 3 lat wykazano u 4 spośród 242 pacjentów (1,7%) w grupie leczonej imikwimodem i u 7 spośród 237 pacjentów (3,0%) w grupie leczonej diklofenakiem.

W sumie, u 126 spośród 242 pacjentów leczonych imikwimodem (52,1%) i u 84 spośród 237 pacjentów leczonych diklofenakiem stosowanym miejscowo (35,4%), stwierdzono całkowite ustąpienie objawów klinicznych w leczonych obszarach rogowacenia słonecznego po upływie 20 tygodni (tj. około 8 tygodni od zakończenia pierwszego okresu leczenia); różnica wyniosła 16,6% (95% CI: 7,7% do 25,1%). Pacjenci z całkowitym ustąpieniem objawów klinicznych w leczonych obszarach rogowacenia słonecznego byli oceniani w zakresie wystąpienia nawrotu zmian rogowacenia słonecznego. W badaniach tych jako nawrót zmian u pacjenta liczono zaobserwowaną przynajmniej

jedną zmianę rogowacenia słonecznego w obszarze całkowitego ustąpienia zmian. W związku z tym zmiana, która nawróciła mogła być zmianą, która pojawiła się w tym samym miejscu co zmiana, która poprzednio ustąpiła lub była zmianą nowo zidentyfikowaną gdziekolwiek w leczonym obszarze rogowacenia słonecznego. Ryzyko nawrotu zmian rogowacenia słonecznego w leczonym obszarze (jak określono powyżej) w okresie do 12 miesięcy wynosiło 39,7% (50 spośród 126 pacjentów) u pacjentów leczonych imikwimodem w porównaniu z 50,0% (42 spośród 84 pacjentów) u pacjentów leczonych diklofenakiem stosowanym miejscowo; różnica wyniosła -10,3% (95% CI: -23,6% do 3,3%) oraz w okresie do 36 miesięcy wynosiło 66,7% (84 spośród 126 pacjentów) leczonych imikwimodem i 73,8% (62 spośród 84 pacjentów) leczonych diklofenakiem stosowanym miejscowo; różnica wyniosła -7,1% (95% CI: -19,0% do 5,7%).

Prawdopodobieństwo całkowitego ponownego ustąpienia zmian u pacjenta z nawrotem zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego (jak opisano powyżej) w obszarach całkowitego ustąpienia zmian po kolejnym dodatkowym okresie leczenia imikwimodem, wynosi około 80%, w porównaniu do około 50%, po ponownym leczeniu diklofenakiem stosowanym miejscowo.

#### Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania preparatu u dzieci w zatwierdzonych wskazaniach: leczenie brodawek kończystych, rogowacenia słonecznego i powierzchownego raka podstawnokomórkowego, gdyż schorzenia te zwykle nie występują w tej populacji.

W czterech randomizowanych badaniach, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą podłoże kremu, oceniano stosowanie preparatu Aldara w postaci kremu w leczeniu mięczaka zakaźnego u dzieci w wieku od 2 do 15 lat (imikwimod: n=576, podłoże: n=313). Próby te nie wykazały skuteczności imikwimodu w żadnym z testowanych schematów dawkowania (3 × w tygodniu przez ≤ 16 tygodni i 7 × w tygodniu przez ≤ 8 tygodni).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Brodawki zewnętrznych narządów płciowych, powierzchowny rak podstawnokomórkowy oraz rogowacenie słoneczne:

Mniej niż 0,9% podanej miejscowo jednorazowej dawki znakowanego radioizotopem imikwimodu uległo wchłonięciu przez skórę u ludzi. Ta mała ilość leku, wchłonięta do krążenia ogólnego była szybko wydalana zarówno z moczem, jak i z kałem w stosunku około 3 do 1. Po podaniu miejscowym pojedynczej dawki i dawek wielokrotnych imikwimodu wykrywa się go w osoczu w stężeniach nie mierzalnych ilościowo (>5 ng/ml).

Wchłanianie układowe (przenikanie przezskórne) zostało wyliczone na podstawie odzyskanego z moczu i kału węgla-14 z imikwimodu znakowanego węglem <sup>14</sup>C.

U 58 pacjentów z rogowaceniem słonecznym, otrzymujących 5% krem imikwimod 3 razy w tygodniu przez 16 tygodni, obserwowano minimalne wchłanianie ogólne. Wartości przezskórnej absorpcji między pierwszą i ostatnią dawką podawaną w czasie badania nie różniły się znacząco. Maksymalne stężenia leku w surowicy pod koniec 16. tygodnia mierzone między godziną 9 a 12 wynosiły 0,1 ng/ml w przypadku aplikacji kremu w obrębie twarzy (jedna jednorazowa saszetka – 12,5 mg), 0,2 ng/ml w przypadku aplikacji na owłosioną skórę głowy (2 saszetki – 25 mg) oraz 1,6 ng/ml w przypadku aplikacji na kończyny górne (6 saszetek – 75 mg). Na owłosionej skórze głowy i na skórze kończyn dolnych nie kontrolowano powierzchni aplikacji. Nie obserwowano proporcjonalności dawek. W poprzednim badaniu pozorny, wyliczony okres półtrwania był około 10 razy większy niż okres półtrwania po 2 godzinach po podaniu podskórnym, co wskazuje na wydłużenie retencji leku w skórze. W tej grupie pacjentów wartość leku odzyskanego z moczu w 16. tygodniu wynosiła mniej niż 0,6% podanej dawki leku.

#### Dzieci i młodzież

Oceniano właściwości farmakokinetyczne imikwimodu po jednorazowym i wielokrotnym podaniu miejscowym u dzieci i młodzieży z mięczakiem zakaźnym (ang. *molluscum contagiosum* - MC). Dane dotyczące narażenia ogólnoustrojowego wykazały mały stopień wchłaniania imikwimodu po podaniu

miejscowym na skórę ze zmianami wywołanymi MC u dzieci w wieku od 6 do 12 lat, porównywalny do obserwowanego u zdrowych dorosłych i u dorosłych pacjentów z rogowaceniem słonecznym lub powierzchownym rakiem podstawnokomórkowym. U młodszych pacjentów w wieku od 2 do 5 lat wchłanianie, określone na podstawie wartości  $C_{max}$ , było większe niż u dorosłych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, działania mutagennego i teratogennego, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. W czteromiesięcznym badaniu toksycznego działania na skórę u szczurów zaobserwowano znaczne zmniejszenie masy ciała i zwiększenie masy śledziony podczas stosowania imikwimodu w dawkach 0,5 i 2,5 mg/kg mc.; podobnych efektów nie obserwowano w czteromiesięcznym badaniu toksycznego działania na skórę u myszy. U zwierząt obu gatunków zauważono miejscowe podrażnienie skóry, zwłaszcza podczas miejscowego stosowania większych dawek leku.

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u myszy, nakładanie leku na skórę przez 3 dni w tygodniu nie indukowało powstawania nowotworów w miejscu nałożenia. Jednak zapadalność na guzy pochodzące z komórek wątrobowych wśród leczonych zwierząt była większa niż u zwierząt z grupy kontrolnej. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, ale ponieważ imikwimod jest słabo absorbowany ze skóry u ludzi i nie jest mutageny, prawdopodobnie jakiegokolwiek ryzyko dla ludzi wskutek ekspozycji układowej na lek jest małe. Poza tym, nie odnotowano nowotworów w jakiegokolwiek lokalizacji w ciągu dwuletnich badań działania rakotwórczego u szczurów po podawaniu doustnym.

Oceniano działanie rakotwórcze imikwimodu w kremie w badaniu prowadzonym na bezwłosych myszach albinosach, które poddawano działaniu symulowanego słonecznego promieniowania ultrafioletowego (UVR). Na skórę zwierząt aplikowano imikwimod w kremie trzy razy tygodniowo, a następnie stosowano napromienianie 5 dni w tygodniu przez 40 tygodni. Myszy poddano obserwacji przez kolejne 12 tygodni – w sumie okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Stwierdzono wcześniejsze i bardziej liczne występowanie nowotworów w grupie myszy otrzymującej samo podłoże kremu w porównaniu z grupą kontrolną poddaną słabemu działaniu UVR. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznane. Miejscowe podawanie imikwimodu w kremie w porównaniu z podawaniem samego podłoża kremu nie powodowało nasilenia wzrostu nowotworu niezależnie od dawki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE:**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

kwas izostearynowy  
alkohol benzyłowy  
alkohol cetyłowy  
alkohol stearyłowy  
wazelina biała  
polisorbat 60  
sorbitanu stearynian  
glicerol  
metylu hydroksybenzoesan (E 218)  
propylu hydroksybenzoesan (E 216)  
guma ksantan  
woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie z 12 lub 24 saszetkami jednorazowego użytku z folii poliestrowej/aluminiowej, zawierającymi po 250 mg kremu. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Viatis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/98/080/001-002

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18/09/1998  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03/09/2008

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii:

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aldara 5% krem  
imikwimod

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda saszetka zawiera 12,5 mg imikwimodu w 250 mg kremu (5%).  
100 mg kremu zawiera 5 mg imikwimodu.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas izostearynowy, alkohol benzylowy, alkohol cetylowy, alkohol stearylowy, wazelina biała, polisorbat 60, sorbitanu stearynian, glicerol, metylu hydroksybenzoesan (E 218), propylu hydroksybenzoesan (E 216), guma ksantan, woda oczyszczona.

Dalsze informacje – patrz ulotka.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Krem  
12 saszetek. Każda saszetka zawiera 250 mg kremu.  
24 saszetki. Każda saszetka zawiera 250 mg kremu.

### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie na skórę.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do jednorazowego użytku. Po użyciu należy usunąć saszetkę z pozostałością kremu.

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO POSIADAJĄCEGO POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlandia

**12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/98/080/001 12 saszetek  
EU/1/98/080/002 24 saszetki

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Nie dotyczy.

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Aldara

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**SASZETKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Aldara 5% krem  
imikwimod  
Podanie na skórę

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB  
LICZBY JEDNOSTEK**

250 mg kremu

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Aldara 5% krem imikwimod

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Aldara krem i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aldara krem
3. Jak stosować lek Aldara krem
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aldara krem
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Aldara krem i w jakim celu się go stosuje

Krem Aldara może być stosowany w leczeniu trzech różnych chorób. Lekarz prowadzący może przepisać krem Aldara w celu leczenia:

- brodawek - kłykcin kończystych (*condylomata acuminata*) występujących na powierzchni narządów płciowych i wokół odbytu

- powierzchownego raka podstawnokomórkowego

Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy to częsty rodzaj nowotworu skóry, który cechuje się powolnym wzrostem i bardzo niewielkim prawdopodobieństwem szerzenia do innych części ciała. Zwykle występuje w średnim lub podeszłym wieku na skutek zbyt dużego narażenia na promieniowanie słoneczne, szczególnie u osób o jasnej karnacji. Nieleczony rak podstawnokomórkowy może powodować zniekształcenia, szczególnie twarzy. Dlatego ważne jest wczesne rozpoznanie i leczenie.

- rogowacenia słonecznego

Rogowacenie słoneczne to choroba cechująca się występowaniem szorstkich miejsc na skórze u osób, które były narażone na długotrwałe działanie promieni słonecznych. Niektóre ze zmian skórnych są koloru skóry, inne mogą być szarawe, różowe, czerwone lub brązowe. Zmiany te mogą być płaskie i łuskowate lub wypukłe, szorstkie, twarde i podobne do brodawek. Aldara może być stosowana jedynie na występujące na twarzy i owłosionej skórze głowy rogowacenie słoneczne o charakterze płaskim, u pacjentów z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym, jeżeli lekarz uznał że leczenie kremem Aldara jest najbardziej odpowiednie.

Krem Aldara wspomaga układ odpornościowy organizmu w wytwarzaniu naturalnych substancji, które pomagają zwalczyć raka podstawnokomórkowego, rogowacenie słoneczne lub wirusa powodującego powstanie brodawek (kłykcin kończystych).

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Aldara krem**

### **Nie stosować kremu Aldara:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na imikwimod lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania kremu Aldara, należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Jeśli wcześniej stosowany był krem Aldara lub inne podobne leki, należy o tym powiedzieć lekarzowi przed rozpoczęciem leczenia.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia autoimmunologiczne.
- Jeśli pacjent jest po przeszczepieniu narządu.
- Nie należy używać kremu Aldara zanim leczone miejsce nie zagoi się po uprzednim leczeniu lekami lub po zabiegu chirurgicznym.
- Unikać kontaktu z oczami, wargami i nozdrzami. W razie przypadkowego kontaktu usunąć krem, spłukując go wodą.
- Nie stosować kremu wewnętrznie.
- Nie używać więcej kremu niż zalecił lekarz
- ⊖ Nie zakrywać leczonego miejsca bandażami lub innymi opatrunkami po nałożeniu kremu Aldara.
- Jeżeli objawy w leczonym miejscu staną się zbyt dokuczliwe, zmyć krem wodą z łagodnym mydłem. Po ustąpieniu objawów można ponownie rozpocząć stosowanie kremu.
- Jeżeli liczba krwinek nie mieści się w granicach normy, należy o tym powiedzieć lekarzowi.

Z uwagi na mechanizm działania, krem Aldara może powodować pogorszenie istniejącego stanu zapalnego w obrębie leczonego miejsca.

- Jeżeli pacjent jest leczony z powodu brodawek (kłykcin) narządów płciowych, powinien przestrzegać następujących środków ostrożności:

Mężczyźni leczący brodawki pod napletkiem powinni codziennie odprowadzać napletek i myć jego wewnętrzną powierzchnię. Jeśli powierzchnia pod napletkiem nie będzie codziennie myta, częściej mogą wystąpić objawy ścieśnienia skóry napletka, obrzęk i wygładzenie skóry oraz, w rezultacie, trudność odprowadzania napletka. Jeśli pojawią się te objawy, należy natychmiast przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem.

Jeśli występują otwarte rany: nie rozpoczynać stosowania kremu Aldara do czasu całkowitego wygojenia się ran.

Jeśli występują brodawki wewnętrzne: nie wprowadzać kremu Aldara do cewki moczowej (otwór, z którego wycieka mocz), pochwy (kanał rodny), szyjki macicy (wewnętrzny organ żeński) lub gdziekolwiek do odbytu (odbytnica).

Nie stosować leku dłużej niż w ciągu jednego kursu leczenia, jeśli występują zaburzenia układu immunologicznego spowodowane chorobą lub po stosowanych lekach. Jeśli pacjent sądzi, że odnosi się to do niego, powinien porozmawiać o tym z lekarzem.

Jeśli pacjent jest zakażony HIV powinien poinformować o tym lekarza, gdyż krem Aldara może nie być skuteczny u takich pacjentów. Jeśli pacjent zdecyduje się na podjęcie współżycia płciowego, wciąż jeszcze mając brodawki, krem Aldara powinien nakładać po – nie przed – aktywnością seksualną. Krem Aldara może osłabiać kondomy i krążki maciczne, dlatego nie należy pozostawiać kremu w czasie stosunku płciowego. Należy pamiętać - krem Aldara nie chroni przed zarażeniem innych osób wirusem HIV ani innymi chorobami przekazywanymi drogą płciową.

- Jeżeli pacjent jest leczony z powodu raka podstawnokomórkowego lub rogowacenia słonecznego, powinien przestrzegać następujących środków ostrożności:

Podczas leczenia kremem Aldara nie należy korzystać z solarium oraz w miarę możliwości unikać światła słonecznego. Podczas przebywania na świeżym powietrzu należy stosować odzież ochronną i nakrycia głowy z szerokim rondem.

Podczas stosowania kremu Aldara, do czasu zagojenia zmian chorobowych, leczone miejsce może się znacząco różnić od prawidłowej skóry.

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

### **Krem Aldara a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie są znane leki, które wykazują interakcję z kremem Aldara.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jednak, jeśli pacjentka jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę musi powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz omówi zagrożenia i korzyści dotyczące stosowania kremu Aldara w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę.

Podczas leczenia kremem Aldara nie powinno się karmić niemowlęcia piersią, gdyż nie wiadomo czy imikwimod wydziela się z mlekiem matki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ten lek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

**Krem Aldara zawiera metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan, alkohol cetylowy, alkohol stearylowy i alkohol benzylowy.**

Metylu hydroksybenzoesan (E 218) i propylu hydroksybenzoesan (E 216) mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Alkohol cetylowy i alkohol stearylowy mogą powodować miejscowe odczyny skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry).

Lek zawiera 5 mg alkoholu benzylowego w każdej saszetce. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne i łagodne miejscowe podrażnienie.

## **3. Jak stosować lek Aldara krem**

### **Dzieci i młodzież:**

Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

### **Dorośli:**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przed i po nałożeniu kremu należy dokładnie umyć ręce. Nie zakrywać leczonego miejsca bandażami lub innymi opatrunkami po nałożeniu kremu Aldara.

Za każdym razem, gdy używa się kremu należy używać nowej saszetki. Po użyciu kremu z saszetki należy wyrzucić saszetkę z pozostałą ilością kremu. Nie należy zostawiać otwartej saszetki w celu późniejszego użycia.

Częstość aplikacji i czas trwania leczenia brodawek narządów płciowych, raka podstawnokomórkowego i rógowacenia słonecznego są różne (patrz specjalne instrukcje dotyczące każdego wskazania).

#### **Krem Aldara - Instrukcje dotyczące stosowania**



#### **• Jeżeli pacjent jest leczony z powodu brodawek narządów płciowych:**

Instrukcje dotyczące stosowania (poniedziałek, środa i piątek)

1. Przed pójściem spać należy umyć ręce oraz leczone miejsce wodą z łagodnym mydłem. Starannie wysuszyć.
2. Otworzyć nową saszetkę i wycisnąć krem na koniuszek palca.
3. Nałożyć cienką warstwę kremu na czystą, suchą powierzchnię brodawek i wcierać delikatnie, aż krem zniknie.
4. Po nałożeniu kremu należy wyrzucić otwartą saszetkę i umyć ręce wodą z mydłem.
5. Pozostawić krem Aldara na brodawkach przez 6 do 10 godzin. Przez ten czas nie należy korzystać z prysznica ani brać kąpieli.
6. Po upływie 6 do 10 godzin umyć miejsce, na które nałożono krem Aldara wodą z łagodnym mydłem.

Krem Aldara należy nakładać 3 razy w tygodniu. Na przykład: należy nałożyć krem w poniedziałek, środę i piątek. Jedna saszetka zawiera ilość kremu, która wystarcza do pokrycia powierzchni 20 cm<sup>2</sup>.

Mężczyźni leczący brodawki pod napletkiem powinni codziennie odprowadzać napletek i myć jego wewnętrzną powierzchnię (patrz punkt 2 „Środki ostrożności, jakie należy zachować stosując krem Aldara”).

Stosowanie kremu Aldara należy kontynuować zgodnie z zaleceniami aż do całkowitego ustąpienia brodawek (u połowy kobiet może to nastąpić w ciągu 8 tygodni, u połowy mężczyzn w ciągu 12 tygodni, a u niektórych pacjentów brodawki mogą ustąpić nawet po 4 tygodniach).

Kremu Aldara nie należy stosować dłużej niż przez 16 tygodni w leczeniu każdego epizodu wystąpienia brodawek.

Jeśli pacjent ma wrażenie, że działanie kremu Aldara jest za mocne lub za słabe, powinien porozmawiać o tym z lekarzem lub farmaceutą.

#### **• Jeżeli pacjent jest leczony z powodu raka podstawnokomórkowego:**

Instrukcje dotyczące stosowania (poniedziałek, wtorek, środa, czwartek i piątek)

1. Przed pójściem spać należy umyć ręce oraz leczone miejsce wodą z łagodnym mydłem. Starannie wysuszyć.
2. Otworzyć nową saszetkę i wycisnąć niewielką ilość kremu na koniuszek palca.

3. Nakładać krem Aldara na miejsce zmienione chorobowo i około 1 cm wokół niego. Wcierać delikatnie krem, aż zniknie.
4. Po nałożeniu kremu należy wyrzucić otwartą saszetkę. Umyć ręce wodą z mydłem.
5. Pozostawić krem Aldara na skórze przez około 8 godzin. Przez ten czas nie należy korzystać z prysznica ani brać kąpieli.
6. Po upływie około 8 godzin należy zmyć miejsce, na które nałożono krem Aldara, wodą z łagodnym mydłem.

Należy nałożyć ilość kremu wystarczającą do pokrycia leczonego miejsca i około 1 cm wokół niego codziennie przez 6 tygodni, 5 kolejnych dni tygodniowo. Na przykład należy nakładać krem od poniedziałku do piątku i nie nakładać w sobotę i niedzielę.

#### ● Jeżeli pacjent jest leczony z powodu rogowacenia słonecznego

Instrukcje dotyczące dawkowania (poniedziałek, środa i piątek)

1. Przed pójściem spać należy umyć ręce oraz leczone miejsce wodą z łagodnym mydłem. Starannie wysuszyć.
2. Otworzyć nową saszetkę i wycisnąć krem na koniuszek palca.
3. Nakładać cienką warstwę kremu na miejsce zmienione chorobowo. Wcierać delikatnie aż do całkowitego wnikięcia kremu do skóry.
4. Po nałożeniu kremu należy wyrzucić otwartą saszetkę. Umyć ręce wodą z mydłem.
5. Pozostawić krem Aldara na skórze przez około 8 godzin. Przez ten czas nie należy korzystać z prysznica ani brać kąpieli.
6. Po upływie około 8 godzin należy zmyć miejsce, na które nałożono krem Aldara wodą z łagodnym mydłem.

Krem Aldara należy nakładać 3 razy w tygodniu, na przykład w poniedziałek, środę oraz piątek. Jedna saszetka zawiera ilość kremu wystarczającą do pokrycia powierzchni odpowiadającej 25 cm<sup>2</sup>. Kontynuować leczenie przez 4 tygodnie. Po upływie pierwszych 4 tygodni leczenia lekarz prowadzący oceni stan skóry pacjenta. Jeżeli zmiany nie ustąpiły, może być konieczne wydłużenie leczenia o dodatkowe 4 tygodnie.

#### Jeśli zastosuje się większą dawkę kremu Aldara niż zalecana

Należy zmyć nadmiar wodą z mydłem. Po ustąpieniu odczynów skórnych można ponownie kontynuować leczenie.

W razie przypadkowego połknięcia kremu Aldara należy skontaktować się z lekarzem.

#### Jeśli zapomni się zastosować krem Aldara

W przypadku pominięcia dawki, należy nałożyć krem natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami. Nie należy stosować kremu częściej niż raz na dobę.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Klasyfikacja działań niepożądanych na podstawie częstości ich występowania:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych osób)
- często (mniej niż 1 na 10 leczonych osób)
- niezbyt często (mniej niż 1 na 100 leczonych osób)
- rzadko (mniej niż 1 na 1 000 leczonych osób)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 leczonych osób).

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli podczas stosowania kremu Aldara wystąpi złe samopoczucie, należy powiedzieć o tym jak najszybciej lekarzowi lub farmaceucie.

U niektórych pacjentów wystąpiła zmiana zabarwienia skóry w miejscu stosowania kremu Aldara. Wprawdzie te zmiany ustępują z czasem, u niektórych pacjentów mogą być trwałe.

Jeśli skóra reaguje źle w czasie stosowania kremu Aldara, należy zaprzestać stosowania kremu, umyć leczone miejsce wodą z łagodnym mydłem i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów zaobserwowano zmniejszenie liczby krwinek. Zmniejszenie liczby krwinek może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń, spowodować częstsze występowanie siniaków lub powodować zmęczenie. W przypadku pojawienia się takich objawów, należy o tym powiedzieć lekarzowi.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami autoimmunologicznymi, może dojść do pogorszenia ich stanu.

Jeśli podczas leczenia kremem Aldara pacjent zauważy jakąkolwiek zmianę, powinien o tym powiedzieć lekarzowi.

Rzadko zgłaszano poważne zmiany skórne. W przypadku pojawienia się zmian skórnych lub plam na skórze (początkowo w postaci małych czerwonych miejsc, a następnie małych punktików, którym mogą towarzyszyć objawy, takie jak swędzenie, gorączka, ogólne złe samopoczucie, bóle stawów, problemy z widzeniem, pieczenie, ból lub swędzenie oczu oraz owrzodzenia jamy ustnej), należy przerwać stosowanie leku Aldara i poinformować o tym lekarza.

U niewielkiej liczby pacjentów stwierdzono wypadanie włosów w miejscu stosowania lub w jego okolicy.

- Jeżeli pacjent jest leczony z powodu brodawek narządów płciowych:

Wiele działań niepożądanych kremu Aldara występuje z powodu miejscowego działania na skórę.

**Bardzo częste** działania niepożądane obejmują: zaczerwienienie (61% pacjentów), wygładzenie się skóry (30% pacjentów), łuszczenie się i obrzęk. Mogą także wystąpić stwardnienia podskórne, niewielkie otwarte rany, strup, który tworzy się podczas gojenia i drobne pęcherzyki podskórne. Można także odczuwać swędzenie (32% pacjentów), uczucie pieczenia (26% pacjentów) lub ból w miejscach, gdzie nałożono krem Aldara (8% pacjentów). W większości reakcje skórne są łagodne, a skóra powraca do normalnego stanu w ciągu mniej więcej 2 tygodni po zaprzestaniu leczenia.

**Często** niektórzy pacjenci (4% lub mniej) uskarżali się na bóle głowy, gorączkę oraz objawy grypopodobne i bóle stawów lub mięśni, wypadanie macicy, ból podczas stosunku u kobiet, zaburzenia wzrodu prącia, zwiększenie ilości wydzielanego potu, złe samopoczucie, objawy ze strony żołądka i jelit, wrażenie dzwonięcia w uszach, uderzenia gorąca, zmęczenie, zawroty głowy, migrenę, uczucie mrowienia, bezsenność, depresję, utratę apetytu, obrzęk węzłów chłonnych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (np. opryszczka wargowa, zimno), zakażenia pochwy, w tym pleśniawki, kaszel i przeziębienie oraz ból gardła.

**Bardzo rzadko** występowały ciężkie i bolesne reakcje, zwłaszcza po użyciu większej niż zalecana ilości kremu. Bolesne reakcje skórne w okolicy ujścia pochwy bardzo rzadko powodowały trudności w oddawaniu moczu u niektórych kobiet. W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

- Jeżeli pacjent jest leczony z powodu raka podstawnokomórkowego:

Wiele działań niepożądanych kremu Aldara występuje z powodu miejscowego działania na skórę. Miejscowe reakcje skórne mogą świadczyć o działaniu leku zgodnym z zamierzonym.

**Bardzo często** występuje lekki świąd w obrębie leczonej skóry.

Do **częstych** działań niepożądanych należą: uczucie mrowienia, niewielkie obszary obrzęku skóry, ból, pieczenie, podrażnienie, krwawienie, zaczerwienienie lub wysypka.

Jeżeli reakcje skórne podczas leczenia staną się zbyt uciążliwe, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania kremu Aldara przez kilka dni (np. krótką przerwę w leczeniu). W przypadku zauważenia ropy lub objawów sugerujących zakażenie należy poinformować o tym lekarza prowadzącego. Poza reakcjami w obrębie skóry inne częste działania niepożądane to obrzęk węzłów chłonnych i ból pleców.

**Niezbyt często** u niektórych pacjentów występują objawy w miejscu podania (wydzielina, zapalenie, obrzęk, łuszczenie, pęknięcia skóry, pęcherzyki, zapalenie skóry) lub drażliwość, złe samopoczucie, suchość w jamie ustnej, objawy grypopodobne i uczucie zmęczenia.

- Jeżeli pacjent jest leczony z powodu rogowacenia słonecznego:

Przyczyną wielu działań niepożądanych kremu Aldara jest miejscowe działanie na skórę. Miejscowe odczyny skórne mogą świadczyć o działaniu leku zgodnym z zamierzonym.

**Bardzo często** może występować lekkie swędzenie w obrębie leczonej skóry.

**Częste** działania niepożądane obejmują ból, uczucie pieczenia, podrażnienie lub zaczerwienienie. Jeżeli dolegliwości skórne podczas leczenia staną się zbyt uciążliwe, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania kremu Aldara przez kilka dni (np. krótką przerwę w leczeniu).

W przypadku zauważenia ropy (wydzieliny) lub objawów sugerujących zakażenie należy poinformować o tym lekarza prowadzącego. Poza reakcjami w obrębie skóry, inne częste działania niepożądane obejmują ból głowy, jadłowstręt, nudności, bóle mięśni i stawów oraz uczucie zmęczenia.

**Niezbyt często** u niektórych pacjentów występowały zmiany w miejscu nałożenia kremu (krwawienie, odczyn zapalny, wydzielina, nadwrażliwość, obrzęk, obrzęk na niewielkich powierzchniach skóry, uczucie mrowienia, łuszczenie, bliznowacenie, owrzodzenie bądź uczucie ocieplenia lub dyskomfortu) lub zmiany zapalne błony śluzowej wyściełającej nos, zatkanie nosa, objawy grypy lub grypopodobne, depresja, podrażnienie oczu, obrzęk powiek, ból gardła, biegunki, rogowacenie słoneczne, zaczerwienienie, obrzęk twarzy, owrzodzenia, bóle kończyn, gorączka, osłabienie lub dreszcze.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Aldara krem**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartonowym opakowaniu zewnętrznym i saszetce po określeniu Termin ważności.

Kremu z otwartej saszetki nie należy używać ponownie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera krem Aldara**

- Substancją czynną jest imikwimod. Każda saszetka zawiera 250 mg kremu (100 mg kremu zawiera 5 mg imikwimodu).

Pozostałe składniki: kwas izostearynowy, alkohol benzylowy, alkohol cetylowy, alkohol stearylowy, wazelina biała, polisorbat 60, sorbitanu stearynian, glicerol, metylu hydroksybenzoesan (E 218), propylu hydroksybenzoesan (E 216), guma ksantanowa, woda oczyszczona (patrz również punkt 2 „Krem Aldara zawiera metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan, alkohol cetylowy, alkohol stearylowy i alkohol benzylowy”).

### **Jak wygląda krem Aldara i co zawiera opakowanie**

- Każda saszetka 5% kremu Aldara zawiera 250 mg kremu w kolorze białym do jasnożółtego.
- Każde opakowanie zawiera 12 lub 24 saszetki jednorazowego użytku z folii poliestrowej/aluminiowej. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Viatis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlandia

#### **Wytwórca**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

#### **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

#### **Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.  
1138 Budapest  
Váci út 150.  
Tel: +36 1 465 2100

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21 22 01 74

#### **Danmark**

Viatis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Nederland**

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Deutschland**

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Norge**

Viatri AS

Hagaløkkveien 26

1383 Asker

Tlf: +47 66 75 33 00

**Eesti**

Viatri OÜ

Tel: +372 63 63 052

**Österreich**

Viatri Austria GmbH

Guglgasse 15

1110 Wien

Tel: + 43 (0)1 86 390

**Ελλάδα**

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 010 0002

**Polska**

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

Tel: +48 22 546 6400

**España**

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**Portugal**

Viatri Healthcare, Lda.

Av. D. João II,

Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4

1990-095 Lisboa

Tel: +351 214 127 200

**France**

Viatri Santé

1 bis place de la Défense – Tour Trinity

92400 Courbevoie

Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

**România**

BGP PRODUCTS SRL

Tel.: +40 372 579 000

**Hrvatska**

Viatri Hrvatska d.o.o.

Koranska 2

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 2350 599

**Slovenija**

Viatri d.o.o.

Tel: +386 1 23 63 180

**Ireland**

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenská republika**

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Italia**

Viatri Italia

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano

Tel: +39 (0) 2 612 46921

**Sverige**

Viatri AB

Box 23033

104 35 Stockholm

+46 (0) 8 630 19 00

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: (MM/RRRR)**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.