|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Aldara, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/000179/N/0090).Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/aldara> |

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ALDARA 5% cremă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare plic a 250 mg cremă conţine imiquimod 12,5 mg (5 %).

100 mg cremă conţin 5 mg imiquimod.

Excipienţi cu efect cunoscut:

Hidroxibenzoat de metil (E 218) 2,0 mg/g cremă

Hidroxibenzoat de propil (E 216) 0,2 mg/g cremă

Alcool cetilic 22,0 mg/g cremă

Alcool stearic 31,0 mg/g cremă

Alcool benzilic 22,0 mg/g cremă

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Cremă

Cremă de culoare albă până la galben deschis.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Imiquimod cremă este indicat pentru tratamentul topic al următoarelor afecţiuni:

Condiloame genitale externe şi perianale (condylomata acuminata) la adulţi

Carcinoame bazocelulare superficiale mici (sBCCs) la adulţi

Cheratoză actinică tipică clinic, non-hipercheratotică, non-hipertrofică (CA), la nivelul feţei sau scalpului, la pacienţii adulţi imunocompetenţi, atunci când mărimea sau numărul leziunilor limitează eficacitatea şi / sau posibilitatea crioterapiei, iar alte tratamente topice sunt contraindicate sau mai puţin adecvate.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

*Doze*

Frecvenţa de aplicare şi durata tratamentului cu imiquimod cremă este diferită pentru fiecare indicaţie.

Condiloame genitale externe la adulţi:

Imiquimod cremă se aplică de 3 ori pe săptămână (de exemplu: luni, miercuri şi vineri; sau marţi, joi şi sâmbătă) înainte de ora obişnuită de culcare, şi trebuie să rămână pe piele între 6 şi 10 ore. Tratamentul cu Imiquimod cremă se va continua până la dispariţia condiloamelor genitale sauperianale vizibile sau până la maximum 16 săptămâni pentru fiecare episod de condilomatoză.

Pentru cantitatea care trebuie aplicată, vezi pct.4.2 Mod de administrare.

Carcinom bazocelular superficial la adulţi:

Se aplică imiquimod cremă timp de 6 săptămâni, de 5 ori pe săptămână (de exemplu: de luni până vineri) înainte de ora obişnuită de culcare, şi se lasă pe piele aproximativ 8 ore.

Pentru cantitatea care trebuie aplicată, vezi pct.4.2 Mod de administrare.

Cheratoza actinică la adulţi

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat de medic. Imiquimod cremă se aplică de 3 ori pe săptămână (de exemplu: luni, miercuri şi vineri) timp de patru săptămâni, înainte de ora obişnuită de culcare, şi se lasă pe piele aproximativ 8 ore. Se va aplica suficientă cremă pentru a acoperi suprafaţa ce trebuie tratată. După o pauză de tratament de 4 săptămâni, se va evalua dispariţia CA. Dacă persistă vreo leziune, tratamentul se repetă încă patru săptămâni.

Doza maximă recomandată este de un pliculeţ.

Se impune întreruperea administrării dacă apar reacţii inflamatorii intense locale (vezi pct. 4.4) sau dacă se observă semne de infecţie la nivelul zonei tratate. În acest ultim caz, se vor aplica măsurile necesare. Fiecare perioadă de tratament nu trebuie extinsă peste 4 săptămâni din cauza dozelor omise sau perioadelor de pauză.

În cazul în care zona tratată nu prezintă dispariția completă a leziunilor la un examen de urmărire la aproximativ 8 săptămâni după a doua perioadă de tratament de 4 săptămâni, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului cu Aldara pe o perioadă suplimentară de 4 săptămâni.

Un alt tratament este recomandat în cazul în care leziunea (leziunile) tratată prezintă un răspuns insuficient la Aldara.

Leziunile de cheratoză actinică care s-au remis după una sau două perioade de tratament și prezintă ulterior recurenţă pot fi re-tratate cu una sau două cure suplimentare de tratament cu Aldara cremă, urmând unei pauze de tratament de cel puțin 12 luni (vezi pct. 5.1).

Informaţii valabile pentru toate indicaţiile:

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să aplice crema imediat ce îşi aduce aminte şi apoi trebuie să continue conform orarului obişnuit. Cu toate acestea, crema nu trebuie aplicată mai mult de o dată pe zi.

*Copii şi adolescenţi*

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament în practica pediatrică. Nu există date disponibile despre utilizarea imiquimod la copii şi adolescenţi pentru indicaţiile aprobate.

Aldara nu trebuie folosit la copiii diagnosticaţi cu molluscum contagiosum, datorită lipsei de eficacitate în această indicaţie (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Condiloame genitale externe:

Imiquimod cremă se aplică în strat subţire şi se frecţionează pe zona curată a condiloamelor până la absorbţia completă a cremei. A se aplica numai pe suprafeţele afectate şi a se evita orice aplicare pe suprafeţele interne. Imiquimod cremă se va aplica înainte de ora obişnuită de culcare. Pe durata tratamentului de 6 până la 10 ore, se vor evita duşurile şi baia. După acest interval, este esenţial să se îndepărteze imiquimod cremă cu apă şi săpun delicat. Aplicarea unui exces de cremă sau contactul prelungit cu pielea poate provoca o reacţie severă la locul aplicaţiei. (vezi pctele. 4.4, 4.8 şi 4.9). Un pliculeţ de unică utilizare este suficient pentru a acoperi o suprafaţă condiloamatoasă de 20 cm2 (aprox. 3 inch2). Odată desfăcute, pliculeţele nu vor fi refolosite. Mâinile se vor spăla cu atenţie, înainte şi după aplicarea cremei.

Bărbaţii necircumcişi care urmează tratament pentru condiloame situate sub prepuţ, vor retracta prepuţul şi vor spăla zilnic zona (vezi pct. 4.4).

Carcinomul bazocelular superficial:

Înainte de a aplica imiquimod cremă, pacienţii vor spăla suprafaţa de tratat cu apă şi săpun delicat, şi o vor usca complet. Se va aplica suficientă cremă pentru a acoperi suprafaţa de tratat, inclusiv un centimetru de piele în jurul tumorii. Crema se va fricţiona pe suprafaţa de tratat până la absorbţia completă a cremei. Crema se va aplica înainte de ora obişnuită de culcare şi va rămâne pe piele aproximativ 8 ore. În acest interval, se vor evita duşurile şi baia. După acest interval, este esenţial să se îndepărteze imiquimod cremă cu apă şi săpun delicat.

Odată desfăcute, pliculeţele nu vor fi refolosite. Mâinile se vor spăla cu atenţie, înainte şi după aplicarea cremei.

Răspunsul tumorii tratate la imiquimod cremă se va aprecia la 12 săptămâni de la încetarea tratamentului. Dacă tumora tratată prezintă răspuns incomplet, se va utiliza un alt tratament. (vezi pct. 4.4).

Se poate lua o perioadă de pauză de câteva zile (vezi pct. 4.4), dacă reacţia cutanată locală la imiquimod cremă produce disconfort excesiv pacientului, sau dacă se observă semne de infecţie la nivelul zonei tratate. În acest ultim caz, se vor aplica măsurile necesare.

Cheratoză actinică:

Înainte de a aplica imiquimod cremă, pacienţii vor spăla suprafaţa de tratat cu apă şi săpun delicat, şi o vor usca complet. Se va aplica suficientă cremă pentru a acoperi suprafaţa de tratat. Crema se va fricţiona pe suprafaţa de tratat până la absorbţia completă a cremei. Crema se va aplica înainte de ora obişnuită de culcare şi va rămâne pe piele aproximativ 8 ore. În acest interval, se vor evita duşurile şi baia. După acest interval, este esenţial să se îndepărteze imiquimod cremă cu apă şi săpun delicat. Odată desfăcute, pliculeţele nu vor fi refolosite. Mâinile se vor spăla cu atenţie, înainte şi după aplicarea cremei.

**4.3 Contraindicaţii**

Imiquimod cremă este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi listați la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii pentru utilizare**

Condiloame genitale externe, carcinom bazocelular superficial şi cheratoză actinică:

A se evita contactul cu ochii, buzele şi nările.

Imiquimod are potenţial de a exacerba bolile inflamatorii ale pielii.

Imiquimod cremă se va utiliza cu prudenţă la pacienţii cu boli autoimune. (vezi pct. 4.5). Se vor estima cu atenţie beneficiile potenţiale ale tratamentului cu imiquimod la acei pacienţi care prezintă risc asociat cu o posibilă agravare a bolii lor autoimune.

Imiquimod cremă se va utiliza cu prudenţă la pacienţii cu transplant de organe (vezi pct. 4.5). Se vor estima cu atenţie beneficiile potenţiale ale tratamentului cu imiquimod la acei pacienţi care prezintă risc asociat cu posibilitatea respingerii de organ sau a bolii grefă-contra-gazdă.

Tratamentul cu imiquimod cremă nu este recomandat înainte ca pielea să fie complet vindecată după orice medicaţie anterioară sau tratament chirurgical. Aplicarea pe pielea lezată poate determina creşterea absorbţiei sistemice conducând la un risc mărit de apariţie a reacţiilor adverse. (vezi punctele 4.8 şi 4.9).

Nu se recomandă utilizarea pansamentelor ocluzive în tratamentul cu imiquimod cremă.

Excipienţii hidroxibenzoat de metil (E218) și hidroxibenzoat de propil (E216) pot provoca reacţii alergice (posibil întârziate). Alcoolul cetilic și Alcoolul stearic pot cauza reacții locale la nivelul pielii (de ex. Dermatită de contact). Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice și iritație locală ușoară.

Rar, pot apărea reacţii inflamatorii intense locale, inclusiv eczemă umedă sau eroziune, după numai câteva aplicaţii de imiquimod cremă. Reacţiile inflamatorii locale pot fi acompaniate, sau chiar precedate, de semne sistemice pseudo-gripale şi simptome ce includ: indispoziţie, febră, greaţă, mialgii şi frisoane. Se va lua în considerare întreruperea dozelor.

Imiquimod cremă se va utiliza cu prudenţă la pacienţii cu rezerva hematologică redusă (vezi pct. 4.8d).

Condiloame genitale externe:

Experienţa utilizării imiquimod cremă în tratamentul bărbaţilor cu condiloame la nivelul prepuţului este limitată. Baza de date de siguranţă pentru bărbaţii necircumcişi, trataţi cu imiquimod cremă de trei ori pe săptămână, şi care execută zilnic igiena de rutină a prepuţului, este sub 100 de pacienţi. În alte studii, în care nu s-a executat zilnic igiena de rutină a prepuţului, s-au înregistrat două cazuri de fimoză severă şi un caz de strictură, care au impus circumcizia. De aceea tratamentul, la această grupă de pacienţi, este recomandat numai bărbaţilor care sunt capabili sau dispuşi să execute zilnic igiena de rutină a prepuţului. Semnele precoce de strictură pot include reacţii cutanate locale (ex. eroziuni, ulceraţii, edem, induraţie) sau dificultate crescândă de a retracta prepuţul. În cazul apariţiei acestor simptome, tratamentul trebuie întrerupt imediat. Conform cunoştinţelor actuale, tratarea condiloamelor uretrale, intravaginale, cervicale, rectale sau intraanale nu este recomandată. Tratamentul cu imiquimod cremă nu trebuie iniţiat pe ţesuturi ce prezintă infecţii sau răni deschise, decât după vindecarea zonei afectate.

Reacţii cutanate locale ca: eritem, eroziuni, excoriaţii, exfolieri şi edem sunt frecvente. S-au raportat şi alte reacţii locale, ca: induraţii, ulceraţii, cruste şi vezicule. La apariţia unei reacţii cutanate intolerabile, crema se va îndepărta prin spălarea zonei cu apă şi săpun delicat. Tratamentul cu imiquimod cremă se poate relua după stingerea reacţiei cutanate.

Riscul reacţiilor cutanate locale severe poate fi crescut atunci când imiquimod este folosit la doze mai mari decât dozele recomandate (vezi pct. 4.2). Totuşi, în rare cazuri, s-au observat reacţii locale severe, care au necesitat tratament şi/sau au produs incapacitate temporară, la pacienţi care au folosit imiquimod conform instrucţiunilor. Acolo unde asemenea reacţii s-au manifestat la nivelul meatului urinar, unele femei au prezentat dificultate de a urina, uneori fiind necesară cateterizarea de urgenţă şi tratamentul zonei afectate.

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea imiquimod cremă imediat după tratamentul cu alte medicamente de uz cutanat pentru tratarea condiloamelor genitale externe sau perianale. Imiquimod cremă se va îndepărta de pe piele prin spălare, înainte de activitatea sexuală. Imiquimod cremă poate reduce eficienţa prezervativelor şi diafragmei, de aceea nu se recomandă utilizarea lor concomitent cu imiquimod cremă. Trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă.

La pacienţii imunocompromişi, nu se recomandă repetarea tratamentului cu imiquimod cremă.

În timp ce datele limitate au evidenţiat o rată crescută a reducerii condiloamelor la pacienţii HIV pozitivi, imiquimod cremă nu s-a dovedit a fi la fel de eficient în ceea ce priveşte eliminarea condiloamelor la acest grup de pacienţi.

Carcinom bazocelular superficial:

Nu s-au efectuat studii privind utilizarea imiquimod în tratamentul carcinomului bazocelular situat la mai puţin de 1 cm de pleoape, nas, buze sau linia părului.

În timpul tratamentului şi până la vindecare, pielea afectată poate avea un aspect net diferit de pielea normală. Reacţiile cutanate locale sunt frecvente, dar aceste reacţii scad, în general, în intensitate în timpul tratamentului, sau se rezolvă după oprirea tratamentului cu imiquimod cremă. Există o asociere între rata completă de eliminare şi intensitatea reacţiilor cutanate locale (ex. eritem). Aceste reacţii cutanate locale pot fi legate de stimularea răspunsului imun local. Dacă disconfortul pacientului sau severitatea reacţiei cutanate locale o impun, se poate face o pauză de câteva zile. Tratamentul cu imiquimod cremă se poate relua după stingerea reacţiei cutanate.

Efectul tratamentului poate fi evaluat după regenerarea pielii tratate, la aproximativ 12 săptămâni după încheierea tratamentului.

Nu există experienţă clinică în utilizarea imiquimod cremă la pacienţii imunocompromişi.

Nu există experienţă clinică la pacienţii cu CBC recurent şi supuşi unor tratamente anterioare, de aceea utilizarea pentru tumorile supuse unor tratamente anterioare nu este recomandată.

Informaţiile provenite dintr- un studiu clinic deschis sugerează că tumorile mari (>7,25 cm2) este mai puţin probabil să răspundă la tratamentul cu imiquimod.

Suprafaţa de piele tratată trebuie protejată de expunerea la soare.

Cheratoza actinică

Pentru leziunile clinic atipice de CA sau suspiciunile de malignitate trebuie să se efectueze biopsie pentru a stabili tratamentul adecvat.

Imiquimod nu a fost evaluat în tratamentul cheratozelor actinice situate pe pleoape, în interiorul nărilor sau urechilor sau în zona din interiorul marginii roşii a buzelor.

Există foarte puţine informaţii disponibile despre utilizarea imiquimod pentru tratamentul cheratozelor actinice cu alte localizări anatomice, în afara feţei şi scalpului. Informaţiile disponibile despre cheratozele actinice localizate pe antebraţe şi mâini nu susţin eficacitatea în această indicaţie, şi de aceea o astfel de utilizare nu este recomandată.

Imiquimod nu este recomandat pentru tratamentul leziunilor de CA cu hipercheratoză marcată sau hipertrofie, cum se observă în cheratomul comos.

În timpul tratamentului şi până la vindecare, probabil că pielea afectată va avea un aspect evident diferit de pielea sănătoasă. Reacţiile cutanate locale sunt frecvente, dar aceste reacţii scad, în general, în intensitate în timpul tratamentului sau dispar după oprirea tratamentului cu imiquimod cremă. Există o asociere între rata vindecării complete şi intensitatea reacţiilor cutanate locale (e.g. eritemul). Aceste reacţii cutanate locale pot fi legate de stimularea răspunsului imun local. Dacă disconfortul pacientului sau intensitatea reacţiei cutanate locale o impun, se poate face o perioadă de pauză de câteva zile. Tratamentul cu imoquimod cremă poate fi reluat după diminuarea reacţiei cutanate.

Fiecare perioadă de tratament nu trebuie extinsă dincolo de 4 săptămâni din cauza dozelor lipsă sau a perioadelor de pauză.

Efectul tratamentului poate fi evaluat după regenerarea pielii tratate, la aproximativ 4 - 8 săptămâni după încheierea tratamentului.

Nu există experienţă clinică în utilizarea imiquimod cremă la pacienţii imunocompromişi.

Informaţii cu privire la re-tratarea cheratozelor actinice care s-au remis după una sau două perioade de tratament şi prezintă ulterior recurenţă sunt furnizate la pct. 4.2 și 5.1.

Informaţiile provenite dintr- un studiu clinic deschis sugerează că subiecţii cu mai mult de 8 leziuni de CA au prezentat o rată scăzută a vindecării complete, comparativ cu pacienţii cu mai puţin de 8 leziuni.

Suprafaţa de piele tratată trebuie protejată de expunerea la soare.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au efectuat studii de interacţiune. Aceasta include studii cu medicamente imunosupresive. Interacţiunile cu medicamentele sistemice ar fi limitate de absorbţia cutanată minimă a imiquimod cremă.

Datorită proprietăţilor sale imunostimulatoare, imiquimod cremă nu se va utiliza decât cu prudenţă la pacienţii care primesc medicaţie imunosupresivă (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Pentru imiquimod nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii**,**dezoltării embrionare/fetale, naşterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Medicamentul va fi prescris cu prudenţă la femeia gravidă.

Alăptarea

Deoarece nu s-au detectat concentraţii serice cuantificabile (>5 ng/ml) de imiquimod după administrări topice unice şi multiple, nu se pot oferi recomandări specifice referitor la utilizarea sa la mamele care alăptează.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Aldara cremă nu are nici o influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

a) Descriere generală:

Condiloame genitale externe:

În studiile pilot cu administrare de 3 ori pe săptămână, cele mai frecvent raportate reacţii adverse medicamentoase apreciate ca având legături probabile sau posibile cu tratamentul cu imiquimod cremă au fost reacţiile la nivelul locului de administrare din zona condiloamelor tratate (33,7% din pacienţii trataţi cu imiquimod). Au fost de asemenea raportate unele reacţii adverse sistemice, incluzând: cefalee (3,7%), simptome pseudo-gripale (1,1%) şi mialgie (1,5%).

Reacţiile adverse raportate de pacienţi, dintr-un total de 2292 de pacienţi trataţi cu imiquimod cremă în studii clinice deschise şi placebo controlate, sunt prezentate mai jos. Aceste reacţii adverse sunt considerate a avea cel puţin o relaţie cauzală posibilă cu tratamentul cu imiquimod.

Carcinom bazocelular superficial:

În studii cu administrare de 5 ori pe săptămână, 58% din pacienţi au prezentat cel puţin o reacţie adversă.

Cele mai frecvent raportate reacţii adverse din studii, apreciate ca având legături probabile sau posibile cu imiquimod cremă, au fost reacţiile la nivelul locului de administrare, cu o frecvenţă de 28,1%. Unele reacţii adverse sistemice, incluzând dorsalgie (1,1%) şi simptome pseudo-gripale (0,5%), au fost raportate de pacienţii aflaţi în tratament cu imiquimod cremă.

Reacţiile adverse raportate de pacienţi, dintr-un total de 185 de pacienţi trataţi cu imiquimod cremă în faza a III-a a studiilor clinice placebo controlate pentru carcinomul bazocelular superficial sunt prezentate mai jos. Aceste reacţii adverse sunt considerate a avea cel puţin o relaţie cauzală posibilă cu tratamentul cu imiquimod.

Cheratoza actinică

În studiile pilot cu administrare de 3 ori pe săptămână pentru maxim 2 etape de 4 săptămâni fiecare, 56% din pacienţii pe imiquimod au raportat cel puţin o reacţie adversă. Cele mai frecvent raportate reacţii adverse din aceste studii, apreciate ca având legături probabile sau posibile cu imiquimod cremă, au fost reacţiile la nivelul locului de administrare (22% din pacienţii trataţi cu imiquimod). Unele reacţii adverse sistemice, incluzând mialgie (2%), au fost raportate de pacienţii trataţi cu imiquimod.

Reacţiile adverse raportate de pacienţi, dintr-un total de 252 pacienţi trataţi cu imiquimod cremă în faza a III-a a studiilor clinice placebo controlate pentru cheratoza actinică sunt prezentate mai jos. Aceste reacţii adverse sunt considerate a avea cel puţin o relaţie cauzală posibilă cu tratamentul cu imiquimod.

b) Tabelul reacţiilor adverse:

Frecvenţele sunt definite ca: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10) şi mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100). Frecvenţele mai mici din studiile clinice nu sunt raportate aici.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Condiloame genitale externe (3 ori /săpt, 16 săpt)** **N = 2292** | **Carcinom bazo-celular superficial (5 ori /săpt, 6 săpt)** **N = 185** | **Cheratoza actinică (3 ori /săpt, 4 sau 8 săpt)****N = 252** |
| **Infecţii şi infestări:** |  |  |  |
| Infecţie | Frecvente | Frecvente | Mai puţin frecvente |
| Pustule |  | Frecvente | Mai puţin frecvente |
| Herpes simplex | Mai puţin frecvente |  |  |
| Candidoză genitală | Mai puţin frecvente |  |  |
| Vaginită | Mai puţin frecvente |  |  |
| Infecţie bacteriană | Mai puţin frecvente |  |  |
| Infecţie fungică | Mai puţin frecvente |  |  |
| Infecţie a căilor respiratorii superioare | Mai puţin frecvente |  |  |
| Vulvită | Mai puţin frecvente |  |  |
| Rinită |  |  | Mai puţin frecvente |
| Gripă |  |  | Mai puţin frecvente |
| **Tulburări hematologice şi limfatice:** |  |  |  |
| Limfoadenopatie | Mai puţin frecvente | Frecvente | Mai puţin frecvente |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie:** |  |  |  |
| Anorexie | Mai puţin frecvente |  | Frecvente |
| **Tulburări psihice:** |  |  |  |
| Insomnie  | Mai puţin frecvente |  |  |
| Depresie | Mai puţin frecvente |  | Mai puţin frecvente |
| Iritabilitate |  | Mai puţin frecvente |  |
| **Tulburări ale sistemului nervos:** |  |  |  |
| Cefalee | Frecvente |  | Frecvente |
| Parestezie | Mai puţin frecvente |  |  |
| Vertij | Mai puţin frecvente |  |  |
| Migrenă | Mai puţin frecvente |  |  |
| Somnolenţă | Mai puţin frecvente |  |  |
| **Tulburări oculare** |  |  |  |
| Iritaţie conjunctivală |  |  | Mai puţin frecvente |
| Edem al pleoapelor |  |  | Mai puţin frecvente |
| **Tulburări acustice şi vestibulare:** |  |  |  |
| Tinitus | Mai puţin frecvente |  |  |
| **Tulburări vasculare:** |  |  |  |
| Hiperemie | Mai puţin frecvente |  |  |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:** |  |  |  |
| Faringită | Mai puţin frecvente |  |  |
| Rinită | Mai puţin frecvente |  |  |
| Congestie nazală |  |  | Mai puţin frecvente |
| Durere faringo-laringiană  |  |  | Mai puţin frecvente |
| **Tulburări gastro-intestinale:** |  |  |  |
| Greaţă | Frecvente | Mai puţin frecvente | Frecvente |
| Durere abdominală | Mai puţin frecvente |  |  |
| Diaree | Mai puţin frecvente |  | Mai puţin frecvente |
| Vomă | Mai puţin frecvente |  |  |
| Afecţiuni rectale | Mai puţin frecvente |  |  |
| Tenesme rectale | Mai puţin frecvente |  |  |
| Uscăciunea gurii |  | Mai puţin frecvente |  |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:** |  |  |  |
| Prurit  | Mai puţin frecvente |  |  |
| Dermatită | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente |  |
| Foliculită | Mai puţin frecvente |  |  |
| Erupţii cutanate eritematoase | Mai puţin frecvente |  |  |
| Eczemă | Mai puţin frecvente |  |  |
| Erupţii cutanate | Mai puţin frecvente |  |  |
| Transpiraţii abundente | Mai puţin frecvente |  |  |
| Urticarie | Mai puţin frecvente |  |  |
| Cheratoză actinică |  |  | Mai puţin frecvente |
| Eritem |  |  | Mai puţin frecvente |
| Edem al feţei |  |  | Mai puţin frecvente |
| Ulcer cutanat |  |  | Mai puţin frecvente |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:** |  |  |  |
| Mialgie | Frecvente |  | Frecvente |
| Artralgie | Mai puţin frecvente |  | Frecvente |
| Dorsalgie | Mai puţin frecvente | Frecvente |  |
| Durere în extremităţi |  |  | Mai puţin frecvente |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare:** |  |  |  |
| Disurie | Mai puţin frecvente |  |  |
| **Tulburări ale aparatului genital şi sânului:** |  |  |  |
| Durere genitală masculină | Mai puţin frecvente |  |  |
| Tulburări peniene | Mai puţin frecvente |  |  |
| Dispareunie | Mai puţin frecvente |  |  |
| Disfuncţie erectilă  | Mai puţin frecvente |  |  |
| Prolaps utero-vaginal  | Mai puţin frecvente |  |  |
| Durere vaginală | Mai puţin frecvente |  |  |
| Vaginită atrofică | Mai puţin frecvente |  |  |
| Tulburări vulvare | Mai puţin frecvente |  |  |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:** |  |  |  |
| Prurit la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Foarte frecvente | Foarte frecvente |
| Durere la nivelul locului de administrare | Foarte frecvente | Frecvente | Frecvente |
| Arsură la nivelul locului de administrare | Frecvente | Frecvente | Frecvente |
| Iritaţie la nivelul locului de administrare | Frecvente | Frecvente | Frecvente |
| Eritem la nivelul locului de administrare |  | Frecvente | Frecvente |
| Reacţie la nivelul locului de administrare |  |  | Frecvente |
| Sângerare la nivelul locului de administrare |  | Frecvente | Mai puţin frecvente |
| Papule la nivelul locului de administrare |  | Frecvente | Mai puţin frecvente |
| Parestezie la nivelul locului de administrare |  | Frecvente | Mai puţin frecvente |
| Erupţii cutanate la nivelul locului de administrare |  | Frecvente |  |
| Oboseală | Frecvente |  | Frecvente |
| Febră | Mai puţin frecvente |  | Mai puţin frecvente |
| Boală pseudo-gripală | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente |  |
| Durere | Mai puţin frecvente |  |  |
| Astenie | Mai puţin frecvente |  | Mai puţin frecvente |
| Indispoziţie | Mai puţin frecvente |  |  |
| Frisoane | Mai puţin frecvente |  | Mai puţin frecvente |
| Dermatită la nivelul locului de administrare |  |  | Mai puţin frecvente |
| Secreţii la nivelul locului de administrare |  | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente |
| Hiperestezie la nivelul locului de administrare |  |  | Mai puţin frecvente |
| Inflamaţie la nivelul locului de administrare |  | Mai puţin frecvente |  |
| Edem la nivelul locului de administrare |  | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente |
| Cruste la nivelul locului de administrare |  | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente |
| Cicatrice la nivelul locului de administrare |  |  | Mai puţin frecvente |
| Necroză cutanată la nivelul locului de administrare |  | Mai puţin frecvente |  |
| Tumefacţie la nivelul locului de administrare |  | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente |
| Ulcer la nivelul locului de administrare |  |  | Mai puţin frecvente |
| Vezicule la nivelul locului de administrare |  | Mai puţin frecvente | Mai puţin frecvente |
| Căldură la nivelul locului de administrare |  |  | Mai puţin frecvente |
| Letargie |  | Mai puţin frecvente |  |
| Disconfort |  |  | Mai puţin frecvente |
| Inflamaţie |  |  | Mai puţin frecvente |

c) Reacţii adverse frecvente:

Condiloame genitale externe:

Investigatorilor studiilor placebo controlate li s-a cerut să evalueze semnele clinice mandatate în protocol (reacţiile cutanate). Aceste evaluări ale semnelor clinice mandatate în protocol indică faptul că reacţiile cutanate locale incluzând eritem (61%), eroziune (30%), excoriaţie/exfoliere/descuamare (23%) şi edem (14%) au fost frecvente în aceste studii clinice placebo controlate cu imiquimod cremă aplicat de trei ori pe săptămână (vezi pct. 4.4). Reacţiile cutanate locale, cum ar fi eritemul, reprezintă probabil o extindere a efectelor farmacologice ale imiquimod cremă.

Reacţii cutanate la distanţă, în principal eritem (44%), au fost de asemenea raportate în studiile placebo controlate. Aceste reacţii au apărut în zonele fără condiloame, care este posibil să fi venit în contact cu imiquimod cremă. Majoritatea reacţiilor cutanate au fost ca severitate de la slabe la moderate, şi s-au rezolvat în 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului. Totuşi, în unele cazuri, aceste reacţii au fost severe, necesitând tratament şi/sau provocând incapacitate. În foarte rare cazuri, reacţii severe la nivelul meatului urinar au provocat disurie, la femei (vezi pct. 4.4).

Carcinom bazocelular superficial:

Investigatorilor studiilor placebo controlate li s-a cerut să evalueze semnele clinice mandatate în protocol (reacţiile cutanate). Aceste evaluări ale semnelor clinice mandatate în protocol indică faptul că eritemul (31%), eroziunile severe (13%) şi pruritul sever şi formarea de cruste (19%) au apărut foarte frecvent în aceste studii cu imiquimod cremă aplicat de 5 ori pe săptămână. Reacţiile cutanate locale, cum ar fi eritemul, reprezintă probabil o extindere a efectului farmacologic al imiquimod cremă.

S-au observat şi infecţii ale pielii în timpul tratamentului cu imiquimod. Cu toate că nu au rezultat sechele severe, se va ţine seama întotdeauna de posibilitatea infectării pielii lezate.

Cheratoză actinică

În studiile clinice cu imiquimod cremă de 3 ori pe săptămână, timp de 4 sau 8 săptămâni, cele mai frecvente reacţii apărute la nivelul locului de administrare au fost pruritul la locul ţintă (14%) şi arsurile la locul ţintă (5%). Eritemul sever (24%) şi pruritul sever şi formarea de cruste (20%) au fost foarte frecvente. Reacţiile cutanate locale, cum ar fi eritemul, reprezintă probabil o extindere a efectului farmacologic al imiquimod cremă. Vezi pct. 4.2 şi 4.4 pentru informaţii despre perioadele de pauză.

S-au observat şi infecţii ale pielii în timpul tratamentului cu imiquimod. Cu toate că nu au rezultat sechele severe, se va ţine seama întotdeauna de posibilitatea infectării pielii lezate.

d) Reacţii adverse valabile pentru toate indicaţiile:

Consecutiv utilizării imiquimod cremă, s-au raportat hipopigmentare şi hiperpigmentare localizate. Informaţiile din perioada de urmărire sugerează că aceste modificări ale culorii pielii pot deveni permanente la unii pacienţi. Într-un studiu de urmărire realizat pe 162 pacienţi, după cinci ani de tratament pentru carcinom bazocelular superficial, s-a observat o hipopigmentare uşoară la 37% dintre pacienţi şi hipopigmentare moderată la 6% dintre pacienţi. 56% dintre pacienţi nu au prezentat niciun semn de hipopigmentare; nu s-au raportat cazuri de hiperpigmentare.

Studiile clinice care au investigat utilizarea imiquimod pentru tratamentul cheratozei actinice au detectat o frecvenţă de 0,4% (5/1214) a alopeciei la nivelul locului de administrare sau în zona din apropierea acestuia. S-au primit rapoarte post-autorizare despre alopecie suspectată de a fi apărut în timpul tratamentului CBCs şi CGE.

În studiile clinice s-au observat scăderi ale hemoglobinei, ale numărului de leucocite, neutrofilelor totale şi trombocitelor. Aceste scăderi nu sunt considerate a fi clinic semnificative la pacienţii cu o rezervă hematologică normală. Pacienţii cu rezervă hematologică redusă nu au fost investigaţi prin studii clinice. Reduceri ale parametrilor hematologici care au necesitat intervenţie clinică au fost raportate din experienţa de după punerea pe piaţă. După punerea pe piaţă a medicamentului au fost raportate cazuri de creşteri ale enzimelor hepatice.

S-au primit rare raportări de exacerbare a bolilor autoimmune.

Reacţii medicamentoase dermatologice la distanţă, inclusiv eritem multiform, au fost raportate din studiile clinice. Reacţiile cutanate grave raportate din experienţa post-autorizare includ eritem multiform, sindrom Stevens Johnson şi lupus eritematos cutanat.

e) Copii şi adolescenţi:

Au fost efectuate investigaţii cu imiquimod în studii clinice la copii şi adolescenţi (vezi punctele 4.2 şi 5.1). Nu au existat dovezi ale unor reacţii sistemice. Reacţiile la locul de administrare au apărut mai frecvent după administrarea imiquimod decât după administrarea placebo, dar incidenţa şi intensitatea acestor reacţii nu a fost diferită de cea observată în cazul indicaţiilor aprobate pentru adulţi. Nu au fost evidențiate reacţii adverse grave cauzate de imiquimod în practica pediatrică.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V.

**4.9 Supradozaj**

În aplicare topică, supradozajul sistemic cu imiquimod cremă este puţin probabil datorită absorbţiei percutanate minime. Studiile la iepuri au evidenţiat o doză letală dermică mai mare de 5g/kg. Supradozajul dermic persistent al imiquimod cremă poate provoca reacţii cutanate locale severe.

După ingestie accidentală, pot să apară greaţă, vărsături, cefalee, mialgie şi febră după o doză unică de 200 mg imiquimod, care corespunde conţinutului a aproximativ 16 pliculeţe. Reacţia adversă clinică cea mai serioasă, raportată după multiple doze orale de ≥ 200 mg, a fost hipotensiunea, care a cedat după administrarea orală sau intravenoasă de lichide.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică:Chimioterapice pentru uz topic, antivirale, Codul ATC: D06BB10.

Imiquimod este un modulator al răspunsului imun. Studiile legate de saturaţie sugerează că există un receptor de membrană pentru imiquimod pe celulele imunologic active. Imiquimod nu are acţiune antivirală directă. Pe modelele animale imiquimod este eficace împotriva infecţiilor virale şi acţionează ca un agent antitumoral, în principal prin inducţia alpha interferonului şi a altor citokine. Inducţia interferonului alfa şi a altor citokine, consecutivă aplicării de imiquimod cremă pe ţesuturile condiloamelor genitale, a fost demonstrată de asemenea în studii clinice.

Creşterea concentraţiilor sistemice ale alfa interferonului şi ale altor citokine, consecutivă aplicării topice de imiquimod, a fost demonstrată într-un studiu farmacocinetic.

Condiloame genitale externe:

Eficacitate clinică:

Rezultatele a 3 studii pilot de fază III de eficacitate au demonstrat că tratamentul cu imiquimod timp de şaisprezece săptămâni a fost semnificativ mai eficient decât tratamentul cu placebo, evaluat prin vindecarea totală a condiloamelor tratate.

La 119 paciente tratate cu imiquimod, rata combinată a vindecării totale a fost de 60%, compativ cu 20% la 105 paciente tratate cu placebo (IÎ 95% pentru diferenţa ratei: 20% până la 61%, p<0,001). La acei pacienţi trataţi cu imiquimod la care s-a obţinut vindecarea totală a condiloamelor, intervalul mediu de vindecare a fost de 8 săptămâni.

La 157 de pacienţi bărbaţi trataţi cu imiquimod, rata combinată a vindecării totale a fost de 23% compativ cu 5% la 161 pacienţi cărora li s-a administrat placebo (IÎ 95% pentru diferenţa ratei: 3% până la 36% , p<0,001). La acei pacienţi trataţi cu imiquimod la care s-a obţinut vindecarea totală a condiloamelor, intervalul mediu de vindecare a fost de 12 săptămâni.

Carcinom bazocelular superficial:

Eficacitate clinică:

Eficacitatea imiquimod administrat de 5 ori pe săptămână timp de 6 săptămâni a fost studiată în două studii clinice controlate dublu-orb cu placebo. Tumorile ţintă au fost confirmate histologic drept carcinoame bazocelulare superficiale primare unice cu o dimensiune minimă de 0,5 cm2 şi un diametru maxim de 2 cm. Tumorile localizate la 1 cm de ochi, nas, gură, urechi sau linia părului au fost excluse. Într-o analiză globală a acestor două studii, vindecarea histologică s-a observat la 82% (152/185) din pacienţi. Când a fost inclusă şi evaluarea clinică, vindecarea considerată prin prisma aceastor poziţii finale conjugate s-a observat la 75% (139/185) din pacienţi. Aceste rezultate au fost statistic semnificative (p<0,001) prin comparaţie cu grupul placebo, 3% (6/179) şi respectiv 2% (3/179). A existat o asociere semnificativă între intensitatea reacţiilor cutanate locale (de exemplu eritemul) observate în timpul perioadei de tratament şi vindecarea completă a carcinomului bazo-celular.

Datele pe cinci ani dintr-un studiu deschis, necontrolat, pe termen lung au indicat faptul că un procent estimat de 77,9% [95% IÎ (71,9%, 83,8%)] din toţi subiecţii care au primit iniţial tratament au devenit vindecaţi clinic şi au rămas vindecaţi la 60 de luni.

Cheratoza actinică:

Eficacitatea clinică:

Eficacitatea imiquimod aplicat de 3 ori pe săptămână pentru una sau două serii de tratament de 4 săptămâni, separate printr-un interval liber de tratament de 4 săptămâni, a fost studiată în două studii clinice controlate dublu-orb cu placebo. Pacienţii au avut leziuni tipice clinic, vizibile, discrete, nonhipercheratozice, nonhipertrofice de CA pe porţiunea fără păr a scalpului sau pe faţă pe o suprafaţă de tratament de contiguitate de 25 cm². Au fost tratate 4-8 leziuni de CA. Rata de vindecare completă (imiquimod minus placebo) pentru studiile combinate a fost de 46,1% (IÎ 39,0%, 53,1%).

Datele pe un an din două studii combinate de observaţieindică o rată a recurenţei de 27% (35/128 pacienţi) la acei pacienţi care au obţinut vindecarea clinică după una sau două serii de tratament. Rata recurenţei pentru leziunile individuale a fost de 5,6% (41/737). Rata corespunzătoare a recurenţei pentru placebo a fost de 47% (8/17 pacienţi) şi 7,5% (6/80 leziuni).

Două studii clinice deschise, randomizate, controlate au comparat efectele pe termen lung ale imiquimodului cu cele ale diclofenacului topic la pacienții cu cheratoză actinică în ceea ce privește riscul de progresie către carcinom cu celule scuamoase in situ sau invaziv (SCC). Tratamentele au fost administrate așa cum este recomandat în mod oficial. În cazul în care din zona cu cheratoză actinică (CA) tratată nu au dispărut complet leziunile, au putut fi inițiate perioade suplimentare de tratament. Toți pacienții au fost urmăriți până la încetarea tratamentului sau până la 3 ani de la randomizare. Rezultatele provin dintr-o meta-analiză a ambelor studii.

Un total de 482 pacienți au fost incluși în studii, dintre aceștia 481 pacienți au primit tratamente de studiu, iar dintre aceștia 243 pacienți au fost tratați cu imiquimod și 238 cu diclofenac topic. Zona cu CA tratată a fost localizată pe scalp sau pe față, cu o suprafață continuă de aproximativ 40 cm² pentru ambele grupuri de tratament care se prezintă cu un număr median de 7 leziuni clinice tipice în zona cu CA la momentul inițial. Experiența clinică provine de la 90 pacienți care au primit 3 sau mai multe cicluri de tratament cu imiquimod, 80 pacienți au primit 5 sau mai multe cure de tratament cu imiquimod pe parcursul perioadei de studiu de 3 ani.

În ceea ce privește obiectivul primar, progresia histologică, în total 13 din 242 pacienți (5,4%) din grupul tratat cu imiquimod și 26 din 237 pacienți (11,0%) din grupul tratat diclofenac s-au dovedit a avea o progresie histologică către SCC in situ sau invaziv în termen de 3 ani, cu o diferență de -5.6% (95% IC: -10,7% până la -0.7%). Din aceștia, 4 din 242 pacienți (1,7%) din grupul tratat cu imiquimod și 7 din 237 pacienți (3,0%) din grupul tratat cu diclofenac s-au dovedit a avea o progresie histologică către SCC invaziv în perioada de 3 ani.

Un total de 126 din 242 pacienți tratați cu imiquimod (52,1%) și 84 din 237 pacienți tratați cu diclofenac topic (35,4%) au prezentat vindecare clinică completă a zonei cu CA tratată în săptămâna 20 (adică aproximativ 8 săptămâni după terminarea perioadei de tratament inițial);cu o diferență de 16,6% (95% IC: 7.7%-25.1%). Pentru pacienții cu cindecare clinică completă a zonei cu CA tratată, recurența leziunilor CA in zona tratată a fost evaluată. Un pacient a fost considerat ca recurent în aceste studii în cazul în care cel puțin o leziune CA a fost observată în zona complet vindecată, în timp ce printr-o leziune recurentă se înțelege o leziune care apare în același loc ca o leziune anterior vindecată sau o leziune nou identificată oriunde în zona cu CA tratată. Riscul de recurență a leziunilor CA în zona de tratatament (așa cum este definită mai sus) a fost de 39,7% (50 din 126 pacienți), până în luna a 12 la pacienții tratați cu imiquimod, comparativ cu 50,0% (42 din 84 pacienți) pentru pacienții tratați cu diclofenac topic, cu o diferență de -10.3% (95% IC: -23.6% până la 3,3%); și 66,7% (84 din 126 pacienți) pentru tratamentul cu imiquimod și 73,8% (62 din 84 pacienți) pentru diclofenac topic până la 36 luni, cu o diferență de -7.1% (95% IC: -19.0% la 5,7%).

Un pacient cu leziuni CA recurente (așa cum sunt definite mai sus) în zona complet vindecată a avut o șansă de aproximativ 80%, de a se vindeca complet din nou, ca urmare a unui ciclu de tratament suplimentar cu imiquimod, comparativ cu o șansă de aproximativ 50% în cazul reluării tratamentului cu diclofenac topic.

Copii şi adolescenţi:

Indicaţiile aprobate: condiloame genitale, cheratoză actinică şi carcinom bazocelular superficial sunt afecţiuni rar observate în practica pediatrică şi nu au fost studiate.

Aldara cremă a fost evaluat în patru studii dublu-orb randomizate, controlate cu placebo, la copii cu vârsta între 2 şi 15 ani, diagnosticaţi cu molluscum contagiosum (imiquimod n= 576, placebo n = 313). Aceste studii nu au reuşit să demonstreze eficacitatea imiquimod la niciuna din dozele testate (de 3x/săptămână timp de ≤ 16 săptămâni şi de 7x/săptămână timp de ≤ 8 săptămâni).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Condiloame genitale externe, carcinom bazo-celular superficial şi cheratoză actinică:

Mai puţin de 0,9% dintr-o doză topică unică aplicată de imiquimod radio-marcat s-a absorbit prin pielea subiecţilor umani. Cantitatea minimă de medicament care a fost absorbită în circulaţia sistemică a fost prompt excretată, atât pe cale urinară, cât şi fecală, într-o proporţie medie de aproximativ 3 la 1. Nu s-au detectat concentraţii cuantificabile (>5 ng/ml) de medicament în ser după doze topice unice sau multiple.

Expunerea sistemică (absorbţia percutanată) s-a calculat prin dozarea carbonului-14 din [14C] imiquimod în urină şi fecale.

Absorbţia sistemică minimă prin piele a imiquimod 5% cremă, la 58 de pacienţi cu cheratoză actinică, s-a observat la schema de dozaj de 3 ori pe săptămână, timp de 16 săptămâni. Extinderea absorbţiei percutanate nu s-a modificat semnificativ între prima şi ultima doză din acest studiu. Vârful concentraţiei serice a medicamentului, la sfârşitul săptămânii 16, s-a observat între 9 şi 12 ore şi a fost 0,1; 0,2, şi 1,6 ng/ml în cazul aplicării pe faţă (12,5 mg, 1 pliculeţ de unică utilizare), scalp (25 mg, 2 pliculeţe) şi, respectiv pe mâini/braţe (75 mg, 6 pliculeţe). Suprafaţa zonei de aplicare nu a fost controlată la grupele cu aplicare pe scalp şi pe mâini/braţe. Nu a fost observată proporţionalitatea dozei. Timpul aparent de înjumătăţire s-a calculat că este de aproximativ 10 ori mai mare decât timpul de înjumătăţire de 2 ore consecutiv dozării subcutanate dintr-un studiu anterior, sugerând o retenţie prelungită a medicamentului în piele. Eliminarea urinară a fost mai mică de 0,6% din doza administrată, în săptămâna 16 la aceşti pacienţi.

Copii şi adolescenţi:

Au fost analizate proprietăţile farmacocinetice ale imiquimod după aplicare topică unică şi repetată la copii si adolescenţi diagnosticaţi cu molluscum contagiosum (MC). Datele referitoare la expunerea sistemică au demonstrat că absorbţia imiquimod după aplicarea topică pe pielea lezată de MC la copii şi adolescenţi cu vârsta între 6 şi12 ani a fost scăzută şi comparabilă cu cea observată la adulţi sănătoşi şi la adulţii cu cheratoză actinică sau carcinom bazocelular superficial. La pacienţii mai tineri, cu vârsta între 2 şi 5 ani, absorbţia bazată pe valorile Cmax a fost mai mare decât la adulţi.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, mutagenicităţii şi teratogenicităţii.

Într-un studiu de patru luni de toxicitate dermică la şobolan, scăderea semnificativă a greutăţii corporale şi creşterea greutăţii splinei s-au observat la doze de 0,5 şi 2,5 mg/kg; nu s-au observat efecte similare într-un studiu dermal de patru luni la şoareci. Iritaţia dermică locală, în special la doze mari, s-a observat la ambele specii.

Un studiu pe doi ani de carcinogenicitate la şoareci prin administrare dermică trei zile pe săptămână nu a indus tumori la nivelul locului de administrare. Totuşi, incidenţatumorilor hepatocelulare printre animalele tratate a fost mai mare decât cea de control. Mecanismul acestui fapt este necunoscut dar, deoarece imiquimod are o absorbţie sistemică scăzută prin pielea umană şi nu este mutagen, orice risc la oameni, prin expunere sistemică, este probabil mic. Mai mult, nu s-au observat tumori cu nici o localizare într-un studiu de doi ani de carcinogenicitate orală la şobolani.

Imiquimod cremă a fost evaluat printr-o bioanaliză de fotocarcinogenicitate la şoareci albinoşi fără păr, expuşi la radiaţie ultravioletă solară simulată (RUV). Animalelor li s-a administrat imiquimod cremă de trei ori pe săptămână şi au fost iradiate 5 zile pe săptămână timp de 40 săptămâni. Tratamentul la șoareci a fost menținut o perioadă suplimentară de 12 săptămâni, pentru un total de 52 de săptămâni. Tumorile au apărut mai devreme şi în număr mai mare la grupul de şoareci cărora li s-a administrat o cremă placebo în comparaţie cu grupul de control expus la RUV joase. Semnificaţia la om este necunoscută. Administrarea topică de imiquimod cremă nu a avut ca rezultat nici o creştere tumorală la nici o doză, în comparaţie cu grupul la care s-a administrat crema placebo.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

acid izostearic

alcool benzilic

alcool cetilic

alcool stearic

parafină albă moale

polisorbat 60

sorbitan stearat

glicerol

hidroxibenzoat de metil (E 218)

hidroxibenzoat de propil (E 216)

gumă xantan

apă purificată.

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se reutiliza plicurile desfăcute.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Cutii cu 12 sau 24 plicuri de unică utilizare formate din folie de poliester/aluminiu, conţinând câte 250 mg de cremă. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Viatris Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/98/080/001-002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 18/09/1998

Reînnoirea autorizaţiei: 03/09/2008

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente – http//www.ema.europa.eu

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Swiss Caps GmbH

Grassingerstraße 9

83043 Bad Aibling

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil

pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în acelaşi timp.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

|  |
| --- |
| **INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR (CUTIE)** |

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aldara 5% cremă

imiquimod

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare plic a 250 mg cremă conţine imiquimod 12,5 mg (5 %).

100 mg cremă conţin imiquimod 5 mg

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: acid izostearic, alcool benzilic, alcool cetilic, alcool stearic, parafină albă moale, polisorbat 60, sorbitan stearat, glicerol, hidroxibenzoat de metil (E218), hidroxibenzoat de propil (E216), gumă xantan, apă purificată.

A se citi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Cremă

12 plicuri, fiecare plic conţinând câte 250 mg de cremă.

24 plicuri, fiecare plic conţinând câte 250 mg de cremă.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare cutanată.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENŢIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE**

Exclusiv de unică utilizare. A se arunca orice rest de cremă rămas în plic după utilizare.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Viatris Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/98/080/001 12 plicuri

EU/1/98/080/002 24 plicuri

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Aldara

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI (PLIC)**

**TEXTUL DE PE PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

Aldara 5% cremă

imiquimod

Administrare cutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

250 mg cremă

**6. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informații pentru utilizator**

**Aldara 5 % cremă**

**imiquimod**

|  |
| --- |
| **Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.*** Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestați orice reacţii adverse, adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemeționate în acest prospect. Vezi pct.4.
 |

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Aldara cremă şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizaţi Aldara cremă

3. Cum să utilizaţi Aldara cremă

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Aldara cremă

6. Conținutul ambalajului și alte informații

**1. Ce este Aldara Cremă și pentru ce se utilizează**

Aldara cremă se poate utiliza pentru trei boli diferite. Medicul dumneavoastră poate prescrie Aldara cremă pentru a trata:

● Condiloamele (condylomata acuminata) de pe suprafaţa genitală (organele sexuale) şi din jurul anusului (orificiul anal)

● Carcinomul bazocelular superficial.

Aceasta este o formă comună cu creştere lentă a cancerului de piele cu o probabilitate foarte mică de a se răspândi în alte părţi ale corpului. Apare, de obicei, la persoanele de vârstă mijlocie şi la bătrâni, în special la cei care au pielea albă, şi este cauzat de expunerea excesivă la soare. Dacă rămâne netratat, carcinomul bazocelular poate desfigura, în special pe faţă – de aceea diagnosticul precoce şi tratamentul sunt importante.

● Cheratoza actinică

Cheratozele actinice sunt porţiuni aspre ale pielii apărute la persoanele care s-au expus foarte mult la lumina solară în cursul vieţii lor. Unele sunt de culoarea pielii, altele sunt gri, roz, roşii sau brune. Ele pot fi plate şi solzoase, sau bombate, aspre, dure şi verucoase. Aldara se va utiliza numai pentru cheratozele actinice plate de la nivelul feţei şi scalpului, la pacienţii cu sistem imunitar sănătos, în cazul în care medicul a decis că Aldara este cel mai adecvat tratament.

CremaAldara ajută sistemul imunitar al organismului dumneavoastră să producă substanţe naturale, care sprijină lupta împotriva carcinomului bazocelular, a cheratozei actinice sau a virusului care v-a produs condiloamele.

**2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Aldara cremă**

**Nu utilizaţi Aldara cremă**

* dacă sunteţi alergic la imiquimod sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (menționate la pct. 6).

**Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Aldara cremă, adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră.

* Dacă aţi utilizat anterior Aldara cremă sau alte medicamente similare, trebuie să îi spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a începe acest tratament.
* Dacă suferiţi de boli autoimune
* Dacă aţi avut un transplant de organe
* Nu utilizaţi Aldara cremă până când zona ce trebuie tratată nu s-a vindecat după medicamentele sau tratamentele chirurgicale anterioare.
* Evitaţi contactul cu ochii, buzele şi nările. În eventualitatea unui contact accidental, îndepărtaţi crema prin spălare cu apă.
* Nu aplicaţi crema intern.
* Nu utilizaţi mai multă cremă decât v-a indicat medicul dumneavoastră.
* Nu acoperiţi suprafaţa tratată cu pansamente sau alte bandaje, după ce aţi aplicat Aldara cremă.
* Dacă simţiţi un disconfort prea mare la locul tratat, îndepărtaţi crema prin spălare cu săpun delicat şi apă. De îndată ce problema a dispărut, puteţi reîncepe să aplicaţi crema.
* Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi o hemogramă anormală.

Datorită modului în care acţionează Aldara, există posibilitatea ca această cremă să poată agrava inflamaţia existentă în zona tratată.

* Dacă sunteţi trataţi pentru condiloame genitale, respectaţi aceste precauţii suplimentare:

Bărbaţii cu condiloame situate sub prepuţ trebuie să retragă prepuţul în fiecare zi şi să se spele sub acesta. Dacă nu se spală zilnic prepuţul, este foarte probabil să apară semne de contractare, tumefacţie şi eroziune a pielii şi să rezulte dificultate în retragerea acestuia. Dacă apar aceste simptome, opriţi imediat tratamentul şi anunţaţi-l pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi răni deschise: nu începeţi să utilizaţi Aldara cremă înainte de vindecarea rănilor.

Dacă aveţi condiloame interne: nu utilizaţi Aldara cremăîn uretră (orificiul prin care se elimină urina), vagin (canalul naşterii), cervix (organ intern feminin), sau oriunde în interiorul anusului (rectul).

Nu folosiţi această medicaţie pentru mai mult de o serie de tratament, dacă aveţi probleme ale sistemului imunitar, fie datorită bolii, fie din cauza medicamentelor pe care deja le luaţi. Dacă ştiţi că aceasta vi se aplică şi dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

Dacă sunteţi HIV pozitiv, trebuie să îl informaţi pe medicul dumneavoastră, deoarece Aldara cremă nu s-a dovedit a fi la fel de eficientă la pacienţii HIV pozitivi. Dacă decideţi să aveţi relaţii sexuale când încă mai aveţi condiloame, aplicaţi Aldara cremădupă – nu înainte de – activitatea sexuală. Aldara cremăpoate reduce eficienţa prezervativelor şi diafragmelor, de aceea crema nu trebuie lăsată pe loc în timpul activităţii sexuale. Amintiţi-vă, Aldara cremă nu protejează împotriva transmiterii HIV sau a altor boli transmisibile pe cale sexuală unei alte persoane.

● Dacă sunteţi trataţi pentru carcinom bazocelular sau cheratoză actinică respectaţi aceste precauţii suplimentare:

Nu folosiţi solare sau lămpi de bronzare şi evitaţi lumina solară cât mai mult posibil în timpul tratamentului cu Aldara cremă. Purtaţi îmbrăcăminte de protecţie şi pălării cu boruri largi când sunteţi sub cerul liber.

În timpul tratamentului cu Aldara cremă şi până la vindecare, pielea afectată poate avea un aspect net diferit de pielea normală.

**Copii și adolescenți**

Utilizarea la copii și adolescenți nu este recomandată.

**Aldara cremă împreună cu alte medicamente:**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu există medicamente recunoscute a fi incompatibile cu Aldara cremă.

**Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Trebuie să îi spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă. Medicul dumneavoastră vă va informa despre riscurile şi beneficiile utilizării cremei Aldara în timpul sarcinii. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii.

Nu vă alăptaţi copilul în timpul tratamentului cu Aldara cremă, deoarece nu se cunoaşte dacă imiquimod este secretat în laptele uman.

**Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Aldara cremă conține hidroxibenzoat de metil, hidroxibenzoat de propil, alcool cetilic, alcool stearic și alcool benzilic.**

Hidroxibenzoatul de metil (E218) şi hidroxibenzoatul de propil (E216) pot provoca reacţii alergice (posibil întârziate). Alcoolul cetilic şi alcoolul stearic poate provoca reacţii cutanate locale (ex. dermatită de contact).

Acest medicament conține alcool benzilic 5 mg în fiecare plic. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice și iritație locală ușoară.

**3. Cum să utilizați Aldara cremă**

**Copii şi adolescenţi:**

Utilizarea la copii şi adolescenţi nu este recomandată.

**Adulţi:**

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, dacă nu sunteţi sigur.

Spălaţi-vă cu atenţie pe mâini înainte şi după aplicarea cremei. Nu acoperiţi suprafaţa tratată cu bandaje sau alte materiale, după ce aţi aplicat crema Aldara.

Deschideţi un nou plic de fiecare dată când folosiţi crema. Aruncaţi orice rest de cremă rămas în plic după folosire. Nu păstraţi plicul desfăcut pentru a îl folosi la o dată ulterioară.

Frecvenţa şi durata tratamentului este diferită pentru condiloamele genitale, carcinomul bazocelular şi cheratoza actinică (vezi instrucţiunile specifice pentru fiecare indicaţie).





**● Dacă urmaţi tratament pentru condiloame genitale:**

Instrucţiuni de aplicare – (Luni, Miercuri şi Vineri)

**1.** Înainte de culcare, spălaţi-vă mâinile şi suprafaţa de tratament cu săpun delicat şi apă. Uscaţi bine.

**2.** Desfaceţi un plic nou şi stoarceţi puţină cremă pe vârful degetului.

**3.** Aplicaţi un strat subţire de Aldara cremă pe suprafaţa curată, uscată a condiloamelor şi frecţionaţi uşor zona până la absorbţia completă a cremei.

**4.** După aplicarea cremei, aruncaţi plicul desfăcut şi spălaţi-vă pe mâini cu apă şi săpun.

**5.** Lăsaţi Aldara cremă pe condiloame între 6 şi 10 ore. Nu faceţi duş sau baie în acest timp.

**6.** După 6 până la 10 ore spălaţi suprafaţa pe care a fost aplicată Aldara cremă cu săpun delicat şi apă.

Aplicaţi Aldara cremă de 3 ori pe săptămână. De exemplu, aplicaţi crema Luni, Miercuri şi Vineri. Un plic conţine suficientă cremă pentru a acoperi o suprafaţă de condiloame de 20 cm2 (aprox. 3 inch pătraţi).

Bărbaţii cu condiloame situate sub prepuţ trebuie să retragă prepuţul în fiecare zi şi să se spele sub acesta (vezi pct. 2 “Atenționări și precauții”).

Continuaţi să utilizaţi Aldara cremăaşa cum vi s-a recomandat, până la dispariţia completă a condiloamelor dumneavoastră (jumătate din femeile care se vindecă o vor face în 8 săptămâni, jumătate din bărbaţii care se vindecă o vor face în 12 săptămâni, dar la unii pacienţi condiloamele se pot vindeca mai devreme, în 4 săptămâni).

Nu utilizaţi Aldara cremă mai mult de 16 săptămâni în tratamentul fiecărui episod de condiloame.

Dacă aveţi impresia că efectul cremei Aldara este prea puternic sau prea slab, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

● **Dacă urmaţi tratament pentru carcinom bazocelular:**

Instrucţiuni de aplicare – (Luni, Marţi, Miercuri, Joi şi Vineri)

1. Înainte de culcare, spălaţi-vă mâinile şi suprafaţa de tratament cu săpun delicat şi apă. Uscaţi bine.

2. Desfaceţi un plic nou şi stoarceţi puţină cremă pe vârful degetului.

3. Aplicaţi crema pe suprafaţa afectată şi pe 1cm (aprox. 0,5 inch) în jurul suprafeţei afectate. Frecţionaţi uşor zona până la absorbţia completă a cremei.

4. După aplicarea cremei, aruncaţi plicul desfăcut. Spălaţi-vă pe mâini cu apă şi săpun.

5. Lăsaţi Aldara cremă pe piele aproximativ 8 ore. Nu faceţi duş sau baie în acest timp.

6. După aproximativ 8 ore, spălaţi suprafaţa pe care a fost aplicată Aldara cremă cu săpun delicat şi apă.

Aplicaţi suficientă cremă Aldara pentru a acoperi suprafaţa de tratament şi 1 cm (cam ½ inch) în jurul suprafeţei de tratament, în fiecare zi, timp de 5 zile consecutive pe săptămână, timp de 6 săptămâni. De exemplu, aplicaţi crema de Luni până Vineri. Nu aplicaţi crema Sâmbăta şi Duminica.

● **Dacă urmaţi tratament pentru Cheratoza actinică**

Instrucţiuni de aplicare – (Luni, Miercuri şi Vineri)

1. Înainte de culcare, spălaţi-vă mâinile şi suprafaţa de tratament cu săpun delicat şi apă. Uscaţi bine.

2. Desfaceţi un plic nou şi stoarceţi puţină cremă pe vârful degetului.

3. Aplicaţi crema pe suprafaţa afectată. Frecţionaţi uşor zona până la absorbţia completă a cremei.

4. După aplicarea cremei, aruncaţi plicul desfăcut. Spălaţi-vă pe mâini cu apă şi săpun.

5. Lăsaţi Aldara cremă pe piele timp de aproximativ 8 ore. Nu faceţi duş sau baie în acest timp.

6. După aproximativ 8 ore, spălaţi suprafaţa pe care a fost aplicată Aldara cremă cu săpun delicat şi apă.

Aplicaţi Aldara cremă de 3 ori pe săptămână. De exemplu, aplicaţi crema Luni, Miercuri şi Vineri. Un plic conţine suficientă cremă pentru a acoperi o suprafaţă de 25 cm2 (aprox. 4 inchi pătraţi). Continuaţi tratamentul timp de patru săptămâni. La patru săptămâni după încheierea acestui prim tratament, medicul dumneavoastră vă va evalua pielea. Dacă nu au dispărut toate leziunile, pot fi necesare pe viitor încă patru săptămâni de tratament.

**Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Aldara cremă**

Îndepărtaţi surplusul prin spălare cu săpun delicat şi apă. Când dispare orice reacţie a pielii, atunci puteţi continua tratamentul.

Dacă înghiţiți accidental Aldara cremă, vă rugăm să contactaţi medicul dumneavoastră.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Aldara cremă**

Dacă uitaţi o doză, aplicaţi crema îndată ce vă reamintiţi şi continuaţi cu schema dumneavoastră obişnuită. Nu aplicaţi crema mai mult de o dată pe zi.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacții adverse posibile**

Frecvenţa reacţiilor adverse se clasifică astfel:

Reacţii adverse foarte frecvente (care pot apărea la mai mult de 1 din 10 pacienţi)

Reacţii adverse frecvente (care pot apărea la mai puţin de 1 din 10 pacienţi)

Reacţii adverse mai puţin frecvente (care pot apărea la mai puţin de 1 din 100 pacienţi)

Reacţii adverse rare (care pot apărea la mai puţin de 1 din 1000 pacienţi)

Reacţii adverse foarte rare (care pot apărea la mai puţin de 1 din 10000 pacienţi)

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil dacă nu vă simţiţi bine în timp ce utilizaţi Aldara cremă.

Unii pacienţi au prezentat modificări ale culorii pielii în zona unde s-a aplicat Aldara cremă. Cu toate că aceste modificări au tendinţa să se amelioreze cu timpul, la unii pacienţi ele pot fi permanente.

Dacă pielea dumneavoastră reacţionează negativ când utilizaţi Aldara cremă, opriţi aplicarea cremei, spălaţi zona cu săpun delicat şi apă şi contactaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul.

La unii pacienţi s-a observat o scădere a numărului celulelor sanguine. Scăderea numărului celulelor sanguine vă poate face mai susceptibili la infecţii, vă poate face să căpătaţi mai uşor vânătăi sau vă poate provoca oboseală. Dacă observaţi oricare din aceste simptome, vă rugăm să îi spuneţi medicului dumneavoastră.

Unii pacienți care suferă de tulburări autoimune pot prezenta agravarea stării lor. Dacă observați orice modificare în timpul tratamentului cu Aldara cremă, spuneți medicului dumneavoastră.

Reacţii cutanate grave au fost rar raportate. Dacă apar leziuni ale pielii sau pete pe pielea dumneavoastră, care debutează ca mici zone roşii şi progresează până la aspectul de mini ţinte, posibil însoţite de simptome ca: prurit, febră, stare generală proastă, articulaţii dureroase, tulburări de vedere, senzaţie de arsură, durere sau mâncărime la ochi şi răni ale gurii, opriţi utilizarea Aldara cremă şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Un mic număr de pacienţi au prezentat cădere a părului pe locul tratat sau în zona înconjurătoare.

● Dacă sunteţi trataţi pentru condiloame genitale:

Multe din reacţiile adverse ale Aldara cremă se datorează acţiunii sale locale asupra pielii dumneavoastră.

**Reacţiile foarte frecvente** includ hiperemie (61% din pacienţi), eroziuni ale pielii (30% din pacienţi), scuame şi tumefacţie. De asemenea, pot să apară induraţii sub piele, mici răni deschise, o crustă care se formează în perioada de vindecare, şi mici vezicule sub piele. Puteţi simţi şi prurit (32% din pacienţi), senzaţie de arsură (26% din pacienţi) sau durere în zonele unde aţi aplicat Aldara cremă (8% din pacienţi). Cele mai multe din aceste reacţii ale pielii sunt blânde, şi pielea va reveni la normal în aproximativ 2 săptămâni de la oprirea tratamentului.

**Frecvent** unii pacienţi (4 % sau mai puţin) au avut dureri de cap, **mai puţin frecvent** febră şi simptome pseudo-gripale, dureri articulare şi musculare; prolaps uterin; durere în timpul actului sexual la femei; dificultăţi de erecţie; transpiraţie accentuată; indispoziţie generală; simptome gastro-intestinale; ţiuituri în urechi; bufeuri; oboseală; vertij; migrenă; senzaţie de înţepături şi ace; insomnie; depresie; pierdere a apetitului; tumefacţii glandulare; infecţii bacteriene, virale şi fungice (e.g. herpes); infecţie vaginală, inclusiv candidoză; tuse şi răceli cu angină.

**Foarte rar** au apărut reacţii grave şi dureroase, în special când s-a folosit mai multă cremă decât a fost recomandat. Reacţiile cutanate dureroase la nivelul orificiului vaginal au provocat foarte rar dificultăţi la urinat la unele femei. Dacă acestea apar, trebuie să apelaţi imediat la ajutor medical.

●Dacă sunteţi trataţi pentru carcinom bazo-celular:

Multe din reacţiile adverse ale Aldara cremă se datorează acţiunii sale locale asupra pielii dumneavoastră. Reacţiile cutanate locale pot fi un semn că medicamentul acţionează aşa cum s-a intenţionat.

Foarte frecvent pielea tratată poate deveni uşor pruriginoasă.

Reacţiile frecvente includ: senzaţie de înţepături şi ace, mici zone tumefiate ale pielii, durere, arsuri, iritaţie, sângerare, hiperemie sau erupţie.

Dacă vreo reacţie cutanată devine prea supărătoare pe durata tratamentului, adresaţi-vă medicului dumneavoastră. El/ea vă poate sfătui să opriţi aplicarea de Aldara cremă pentru câteva zile (ex. să faceţi o scurtă pauză de tratament).

Dacă există supuraţie (puroi) sau alte semne sugestive de infecţie, discutaţi aceasta cu medicul dumneavoastră. În afară de reacţiile la nivelul pielii, alte reacţii frecvente includ tumefacţie glandulară şi dureri de spate.

**Mai puţin frecvent** unii pacienţi prezintă modificări la nivelul locului de administrare (secreţie, inflamaţie, tumefacţie, cruste, necroză a pielii, vezicule, dermatită) sau iritabilitate, indispoziţie generală, uscăciune a gurii, simptome pseudo-gripale şi oboseală.

● Dacă sunteţi trataţi pentru cheratoză actinică

Multe din reacţiile adverse ale Aldara cremă se datorează acţiunii sale locale asupra pielii dumneavoastră. Reacţiile cutanate locale pot fi un semn că medicamentul acţionează aşa cum s-a intenţionat.

**Foarte frecvent** pielea tratată poate deveni uşor pruriginoasă.

**Reacţiile frecvente** includ durere, arsuri, iritaţie sau înroşire.

Dacă vreo reacţie cutanată devine prea supărătoare pe durata tratamentului, adresaţi-vă medicului dumneavoastră. El/ea vă poate sfătui să opriţi aplicarea de Aldara cremă pentru câteva zile (ex. să faceţi o scurtă pauză de tratament).

Dacă există supuraţie (puroi) sau alte semne sugestive de infecţie, discutaţi aceasta cu medicul dumneavoastră. În afară de reacţii la nivelul pielii, alte reacţii frecvente includ: cefalee, anorexie, greaţă, dureri musculare, dureri articulare şi oboseală.

**Mai puţin frecvent** unii pacienţi prezintă modificări la nivelul locului de administrare (sângerare, inflamaţie, secreţii, sensibilitate, tumefacţie, mici zone umflate ale pielii, senzaţie de înţepături şi ace, cruste, cicatrice, ulceraţii sau o senzaţie de căldură sau disconfort), sau inflamaţie a mucoasei nazale, obstrucţie nazală, simptome gripale sau pseudo-gripale, depresie, iritaţie oculară, tumefacţie a pleoapelor, durere în gât, diaree, cheratoza actinică, hiperemie, tumefacţie a feţei, ulcere, durere în extremităţi, febră, slăbiciune sau frisoane.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

1. **Cum se păstrează Aldara cremă**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se reutiliza plicurile desfăcute.

Nu aruncați nici un medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conţine Aldara cremă**

- Substanţa activă este imiquimod. Fiecare plic conţine 250 mg cremă (100 mg cremă conţin 5 mg imiquimod).

* Celelalte componente sunt: acid izostearic, alcool benzilic, alcool cetilic, alcool stearic, parafină albă moale, polisorbat 60, sorbitan stearat*,* glicerol*,* hidroxibenzoat de metil (E218)*,* hidroxibenzoat de propil (E216)*,* gumă xantan,apă purificată (vezi pct.2 „ Aldara cremă conține hidroxibenzoat de metil, hidroxibenzoat de propil, alcool cetilic, alcool stearic și alcool benzilic”.

**Cum arată Aldara cremă și conținutul ambalajului**

- Fiecare plic de Aldara 5% cremă conţine 250 mg de cremă de culoare albă până la galben deschis.

- Fiecare cutie conţine 12 sau 24 plicuri de unică utilizare formate din folie din poliester/aluminiu. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Viatris Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irlanda

**Fabricantul**

Swiss Caps GmbH

Grassingerstraße 9

83043 Bad Aibling

Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţii locali ai deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Viatris Tél/Tel: +32 2 658 61 00 | **Luxembourg/Luxemburg**Viatris Tél/Tel: +32 2 658 61 00(Belgique/Belgien) |
| **България**Майлан ЕООДТел.: +359 2 44 55 400 | **Magyarország**Viatris Healthcare Kft.1138 BudapestVáci út 150.Tel: +36 1 465 2100 |
| **Česká republika**Viatris CZ s.r.o.Tel: +420 222 004 400 | **Malta**V.J. Salomone Pharma LimitedTel: +356 21 22 01 74 |
| **Danmark**Viatris ApSTlf: +45 28 11 69 32 | **Nederland**Mylan Healthcare B.V.Krijgsman 201186 DM AmstelveenTel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Deutschland**Viatris Healthcare GmbHTel: +49 800 0700 800 | **Norge**Viatris AS Hagaløkkveien 261383 AskerTlf: +47 66 75 33 00 |
| **Eesti**Viatris OÜ Tel: +372 63 63 052 | **Österreich**Viatris Austria GmbHGuglgasse 151110 WienTel: + 43 (0)1 86 390  |
| **Ελλάδα**Viatris Hellas LtdΤηλ: +30 210 010 0002 | **Polska**Viatris Healthcare Sp. z o.o.ul. Postępu 21B02-676 WarszawaTel: +48 22 546 6400 |
| **España**Viatris Pharmaceuticals, S.L.Tel: +34 900 102 712 | **Portugal**Viatris Healthcare, Lda.Av. D. João II, Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.41990-095 LisboaTel: +351 214 127 200 |
| **France**Viatris Santé 1 bis place de la Défense – Tour Trinity92400 CourbevoieTél: +33 (0)1 40 80 15 55  | **România**BGP PRODUCTS SRLTel.: +40 372 579 000 |
| **Hrvatska**Viatris Hrvatska d.o.o.Koranska 210 000 ZagrebTel: +385 1 2350 599 | **Slovenija**Viatris d.o.o.Tel: +386 1 23 63 180 |
| **Ireland**Viatris LimitedTel: +353 1 8711600 | **Slovenská republika**Viatris Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Ísland**Icepharma hf.Sími: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**Viatris OyPuh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Italia**Viatris ItaliaVia Vittor Pisani, 2020124 MilanoTel: +39 (0) 2 612 46921 | **Sverige**Viatris ABBox 23033104 35 Stockholm+46 (0) 8 630 19 00 |
| **Κύπρος**CPO Pharmaceuticals LimitedΤηλ: +357 22863100 |  |
| **Latvija**Viatris SIA101 Mūkusalas str.Rīga LV‐1004Tālr: +371 67616137 |  |
| **Lietuva**Viatris UABŽalgirio str. 90-100Vilnius LT-09303 Tel. + 370 52051288 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>