

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ALDARA 5 % krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečka vsebuje 12,5 mg imikvimoda v 250 mg kreme (5 %).
100 mg kreme vsebuje 5 mg imikvimoda.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

metilparahidroksibenzoat (E218) 2,0 mg/g kreme
propilparahidroksibenzoat (E216) 0,2 mg/g kreme
cetilalkohol 22,0 mg/g kreme
stearilalkohol 31,0 mg/g kreme
benzilalkohol 20,0 mg/g kreme

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema

Bela do rahlo rumena krema.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kremo z imikvimodom uporabljamo za topikalno zdravljenje:

- zunanjih bradavic na spolovilu in v okolici zadnjične odprtine (condylomata acuminata) pri odraslih bolnikih
- majhnih površinskih karcinomov bazalnih celic (sBCCs) pri odraslih bolnikih
- klinično tipičnih nehiperkeratotičnih, nehipertrofičnih aktiničnih keratoz (AK) na obrazu in lasišču pri odraslih bolnikih, ko je velikost ali število lezij tolikšno, da ni uspešna ali/in sprejemljiva krioterapija in so drugi načini zdravljenja kontraindicirani ali pa so manj primerni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pogostnost nanašanja in trajanje zdravljenja z imikvimod kremo sta odvisna od indikacije.

Zunanje genitalne bradavice pri odraslih bolnikih:

Imikvimod kremo nanašamo trikrat tedensko (npr. v ponedeljek, sredo in petek; ali v torek, četrtek in soboto) pred spanjem. Na koži mora ostati od 6 do 10 ur. Zdravljenje z imikvimod kremo naj traja dokler ne izginejo vidne genitalne ali perianalne bradavice oziroma najdlje 16 tednov za vsako ponovitev bradavic.

Za količino kreme, ki jo je treba nanesti glejte poglavje 4.2 Način uporabe.

Površinski karcinom bazalnih celic pri odraslih bolnikih:

Imikvimod kremo nanašamo petkrat tedensko (npr. od ponedeljka do petka) za 6 tednov pred običajnim časom spanja in jo pustimo na koži za približno 8 ur.

Za količino kreme, ki jo je treba nanesti glejte poglavje 4.2 Način uporabe.

Aktinična keratoza pri odraslih bolnikih:

Začetek in potek zdravljenja mora biti pod nadzorom zdravnika. Imikvimod kremo nanašamo štiri tedne in sicer trikrat tedensko (npr. v ponedeljek, sredo in petek) pred običajnim časom spanja in jo pustimo na koži za približno 8 ur. Nanesti je potrebno dovolj kreme, da prekrije področje za zdravljenje.

Po štiri tedenskem premoru brez zdravljenja je treba oceniti odpravo AK lezij. Če AK v zdravljene področju ne izginejo je potrebno zdravljenje ponoviti za nadaljnje 4 tedne.

Priporočen maksimalni odmerek je ena vrečka.

Če se pojavijo burne lokalne vnetne reakcije (glejte poglavje 4.4) ali če se na področju zdravljenja razvije okužba, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja. V tem zadnjem primeru je potrebno ustrezno ukrepati. Vsako zdravljenje ne sme preseči 4 tednov zaradi pozabljenih odmerkov ali obdobj prekinitev.

Če se pri kontrolnem pregledu, ki se opravi približno 8 tednov po zadnjem 4-tedenskem zdravljenju, opazi, da lezije na zdravljene predelu niso povsem izginile, je treba razmisliti o dodatnem 4-tedenskem zdravljenju z zdravilom Aldara.

V kolikor odziv zdravljenih lezij na zdravilo Aldara ni zadosten, se priporoča drugačno zdravljenje.

Aktinične keratoze, ki so po enem ali dveh ciklih zdravljenja izginile in se nato ponovno pojavile, je mogoče ponovno zdraviti s še enim ali dodatnima dvema cikloma zdravljenja s kremo Aldara po najmanj 12-tedenskem odmoru brez zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Podatki, ki se nanašajo na vse indikacije:

Če bolnik pozabi odmerek, mora kremo takoj nanesti, ko se spomni, in nadaljuje po rednem urniku. Krema se ne nanaša več kot enkrat dnevno.

Pediatrska populacija

Uporaba pri otrocih se ne priporoča. Za uporabo imikvimoda za odobrene indikacije pri otrocih in mladostnikih ni podatkov.

Aldara se ne uporablja pri otrocih z molluscum contagiosum zaradi premajhne učinkovitosti pri tej indikaciji (glej poglavje 5.1).

Način uporabe

Zunanje genitalne bradavice:

Imikvimod kremo nanesemo v tankem sloju na čisto področje z bradavicami in jo vtiramo dokler se krema ne vpije. Krema nanašamo le na prizadeto področje in se izogibamo nanašanju na notranje površine. Imikvimod kremo nanašamo pred spanjem. V 6 do 10 urah po nanosu se moramo izogibati tuširanju ali kopanju. Po tem obdobju je nujno, da kremo odstranimo z blagim milom in vodo. Preobilno nanašanje kreme ali dolgotrajen stik s kožo lahko povzroči hudo reakcijo na mestu nanosa (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9). Vrečka za enkratno uporabo zadostuje za prekritje 20 cm² področja z bradavicami. Ko so enkrat vrečke odprte, se ne smejo ponovno uporabiti. Roke je potrebno skrbno umiti pred nanašanjem in po nanašanju kreme.

Neobrezani moški, ki zdravijo bradavice pod kožico penisa, morajo vsak dan kožico potegniti nazaj in prizadeto območje umiti (glejte poglavje 4.4).

Površinski karcinom bazalnih celic:

Pred nanašanjem imikvimod kreme si mora bolnik umiti področje za zdravljenje z blagim milom in vodo ter ga temeljito posušiti. Nanesti je potrebno dovolj kreme, da prekrije področje za zdravljenje in en centimeter kože okoli tumorja. Kremo vtiramo v področje zdravljenja, dokler se ne vpije. Kremo nanašamo pred običajnim časom spanja, kjer naj ostane približno 8 ur. V tem času se je potrebno izogibati tuširanju ali kopanju. Po tem obdobju je nujno, da imikvimod kremo odstranimo z blagim milom in vodo. Ko so vrečke enkrat odprte, se ne smejo ponovno uporabiti. Roke je potrebno skrbno umiti pred in po nanašanju kreme.

Odziv zdravljenega tumorja je potrebno oceniti 12 tednov po zaključku zdravljenja. Če zdravljeni tumor ne kaže popolnega odziva, je potrebno uporabiti drugačno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje je potrebno za nekaj dni prekiniti (glejte poglavje 4.4), če lokalna kožna reakcija na imikvimod kremo povzroči prekomerno nelagodje bolnika ali če se na področju zdravljenja razvije okužba. V tem zadnjem primeru je potrebno ustrezno ukrepati.

Aktinična keratoza:

Pred nanašanjem imikvimod kreme si mora bolnik umiti področje za zdravljenje z blagim milom in vodo ter ga temeljito posušiti. Nanesti je potrebno dovolj kreme, da prekrije področje za zdravljenje. Kremo vtiramo v področje zdravljenja, dokler se ne vpije. Kremo nanašamo pred običajnim časom spanja, kjer naj ostane približno 8 ur. V tem času se je potrebno izogibati tuširanju ali kopanju. Po tem obdobju je nujno, da imikvimod kremo odstranimo z blagim milom in vodo. Ko so vrečke enkrat odprte, se ne smejo ponovno uporabiti. Roke je potrebno skrbno umiti pred in po nanašanju kreme.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zunanje genitalne bradavice, površinski karcinom bazalnih celic in aktinična keratoza:

Preprečiti stik z očmi, ustnicami in nosnicami.

Imikvimod krema lahko poslabša vnetja na koži.

Imikvimod kremo pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi uporabljamo previdno (glejte poglavje 4.5). Pri teh bolnikih moramo upoštevati ravnovesje koristi zdravljenja z imikvimodom in tveganja, povezanega z možnim poslabšanjem avtoimunske bolezni.

Pri bolnikih po presaditvi organov imikvimod kremo uporabljamo previdno (glejte poglavje 4.5). Pri teh bolnikih moramo upoštevati ravnovesje koristi zdravljenja z imikvimodom in tveganja, povezanega z možno zavrnitvijo presadka ali boleznijo presadka proti gostitelju (*graft-versus-host disease*).

Uporaba imikvimod kreme ni priporočljiva, dokler se koža ne zaceli po predhodnem zdravljenju ali kirurškem posegu. Pri aplikaciji na poškodovani koži lahko pride do povečane sistemske absorpcije imikvimoda, ki lahko poveča tveganje nastanka škodljivih posledic (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Nošenje tesnih obvez med zdravljenjem z imikvimod kremo ni priporočljivo.

Pomožni snovi metilhidroksibenzoat (E 218) in propilhidroksibenzoat (E 216), lahko povzročita preobčutljivostne reakcije (lahko zapoznele). Cetilalkohol in stearilalkohol lahko povzročita lokalne

kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis). Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije in blago lokalno draženje.

Redko se lahko pojavijo burne lokalne vnetne reakcije, denimo, rosenje kože ali razjede, že po nekajkratnem nanosu kreme imikvimod. Lokalne vnetne reakcije lahko spremljajo (ali jih celo prehitijo) gripi podobni sistemski znaki in simptomi, denimo, slabo počutje, pireksija, slabost, bolečine v mišicah in rigor. V takem primeru razmislimo o prekinitvi odmerjanja.

Pri bolnikih z zmanjšanimi hematološkimi vrednostmi je potrebna previdnost pri uporabi imikvimoda (glejte poglavje 4.8 d).

Zunanje genitalne bradavice:

Izkušnje z zdravljenjem bradavic na kožici penisa z imikvimod kremo so omejene. Zbirka podatkov o varnosti uporabe imikvimod kreme pri neobrezanih moških trikrat tedensko z dnevno higieno kože zajema manj kot 100 bolnikov. V študijah, kjer se dnevna higiena kože penisa ni uveljavljala, so zabeležili dva primera hude fimoze in en primer strikture, ki so zahtevali obrezovanje. Zdravljenje te populacije bolnikov priporočamo le pri moških, ki so zmožni in voljni upoštevati postopek dnevne higiene kože penisa. Zgodnji znaki strikture so lahko lokalne reakcije na koži (npr. erozija, ulceracija, oteklina, otrdlina) ali čedalje težje premikanje kože. Če se ti simptomi pojavijo, je potrebno zdravljenje takoj prekiniti. Na podlagi trenutnega znanja, zdravljenje bradavic v sečnici, nožnici, na materničnem vratu in rektalnih ter intraanalnih bradavic ni priporočljivo. Z imikvimod kremo se ne sme zdraviti tkiva z odprtimi ranami, dokler se le-te ne zacelijo.

Lokalne reakcije na koži, kot npr. rdečica, erozija, lupljenje, luskavost in otekline, so pogoste. Poročali so tudi o drugih lokalnih reakcijah, kot npr. otrdline, ulceracije, pojavu brazgotin in mehurčkov. Če se razvije neznosna kožna reakcija, se mora kremo odstraniti z umivanjem z blagim milom in vodo. Zdravljenje z imikvimod kremo naj se nadaljuje, ko se reakcija umiri. Tveganje za hude lokalne reakcije na koži se lahko poveča, če se imikvimod nanaša v odmerkih, ki so večji od priporočenih (glejte poglavje 4.2). Vendar, so bile, v redkih primerih opažene tudi hude lokalne reakcije, ki so zahtevale zdravljenje in/ali so povzročile začasno nezmožnost, pri bolnikih, ki so uporabljali imikvimod po navodilih. Ženske, pri katerih so se takšne reakcije razvile ob sečevodu, so imele težave pri uriniranju. V nekaterih primerih je bila potrebna nujna uvedba katetra in zdravljenje prizadetega področja.

Ni kliničnih izkušenj z uporabo imikvimod kreme neposredno po zdravljenju zunanjih genitalnih ali perianalnih bradavic z drugimi zdravili, ki se uporabljajo topično.

Imikvimod kremo je potrebno sprati s kože pred spolnim odnosom. Imikvimod krema lahko oslabi kondome in diafragme, zato sočasna uporaba ni priporočljiva. Preučiti je potrebno druge oblike kontracepcije.

Pri imunsko oslabljenih bolnikih ponavljanje zdravljenja z imikvimod kremo ni priporočljivo.

Omejeni podatki so pokazali, da se z imikvimod kremo pri HIV pozitivnih bolnikih bradavice hitreje manjšajo, vendar je to zdravilo manj učinkovito pri odstranjevanju bradavic v tej skupini bolnikov.

Površinski karcinom bazalnih celic:

Uporaba imikvimoda za zdravljenje karcinomov bazalnih celic, ki se nahajajo bližje kot 1 cm od očesnih vek, nosu, ustnic in lasišča, ni raziskana.

Med zdravljenjem in do dokončne ozdravitve prizadeta koža verjetno izgleda opazno drugačna od običajne kože. Lokalne reakcije na koži so pogoste, vendar se intenzivnost teh reakcij ponavlja med zdravljenjem zmanjša oz. reakcije po prekinitvi zdravljenja z imikvimodom izzvenijo. Obstaja povezava med stopnjo popolne odstranitve in intenzivnostjo lokalnih reakcij na koži (npr. rdečice). Te lokalne reakcije na koži se lahko poveže s stimulacijo lokalnega imunskega odziva. Zdravljenje se lahko za

nekaj dni prekine zaradi nelagodja bolnika ali resnosti lokalne reakcije na koži. Zdravljenje se lahko nadaljuje potem, ko se reakcija na koži umiri.

Klinični izid zdravljenja se lahko oceni po regeneraciji zdravljene kože, ki traja približno 12 tednov po zaključku zdravljenja.

Z uporabo imikvimod kreme pri imunsko kompromitiranih bolnikih kliničnih izkušenj ni.

Ni kliničnih izkušenj pri bolnikih s povratnimi ali že zdravljenimi BCC, zato uporaba imikvimod kreme pri predhodno zdravljenih tumorjih ni priporočljiva.

Podatki iz kliničnega preskušanja z neprikritimi oznakami nakazujejo, da je za velike tumorje ($>7,25 \text{ cm}^2$) manj verjetno, da se odzovejo na zdravljenje z imikvimodom.

Površino zdravljenega področja kože je potrebno zaščiti pred izpostavitvijo soncu.

Aktinična keratoza:

Za lezije, ki so atipične za AK ali obstaja sum na malignost je potrebno opraviti biopsijo, da se določi primerno zdravljenje.

Uporaba imikvimoda ni raziskana za zdravljenje aktiničnih keratoz na očesnih vekah, v nosnicah, v ušesu, na področju ustnic znotraj meje s kožo.

Na voljo je zelo omejena količina podatkov o uporabi imikvimoda za zdravljenje aktiničnih keratoz drugje kot na obrazu in lasišču. Dostopni podatki o aktiničnih keratozah na podlaktech in dlaneh ne podpirajo učinkovitosti za to indikacijo, zato uporaba ni priporočljiva.

Imikvimod ni priporočljiv za zdravljenje lezij AK z izrazito hiperkeratozo ali hipertrofijo, kot je npr. kožni rog.

Med zdravljenjem in do dokončne ozdravitve prizadeta koža verjetno izgleda opazno drugačna od običajne kože. Lokalne reakcije na koži so pogoste, vendar se intenzivnost teh reakcij ponavadi med zdravljenjem zmanjša oz. reakcije po prekinitvi zdravljenja z imikvimodom izzvenijo. Obstaja povezava med stopnjo popolne odstranitve in intenzivnostjo lokalnih reakcij na koži (npr. rdečice). Te lokalne reakcije na koži se lahko povežane s stimulacijo lokalnega imunskega odziva. Zdravljenje se lahko za nekaj dni prekine zaradi nelagodja bolnika ali resnosti lokalne reakcije na koži. Zdravljenje se lahko nadaljuje potem, ko se reakcija na koži umiri.

Zdravljenje ne sme preseči 4 tedne zaradi pozabljenih odmerkov ali obdobja prekinitve.

Klinični izid zdravljenja se lahko oceni po regeneraciji zdravljene kože, približno 4-8 tednov po končanem zdravljenju.

Z uporabo imikvimod kreme pri imunsko kompromitiranih bolnikih kliničnih izkušenj ni.

Informacije o ponovnem zdravljenju aktiničnih keratoz, ki so se pojavile po tem, ko so po enem ali dveh ciklih zdravljenja že izginile, so navedene v poglavjih 4.2 in 5.1.

Podatki iz odprtega kliničnega preskušanja so pokazali, da je bila stopnja popolnega izginotja pri preiskovancih z več kot 8 AK manjša kot pri preiskovancih z manj kot 8 AK.

Površino zdravljenega področja kože je potrebno zaščiti pred izpostavitvijo soncu.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli, vključno s imunosupresivnimi zdravili. Takšne reakcije s sistemskimi zdravili so omejene zaradi minimalne absorpcije imikvimod kreme skozi kožo.

Zaradi njenih imunsko-stimulativnih lastnosti pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, imikvimod kremo uporabljamo previdno (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za imikvimod ni na voljo kliničnih podatkov nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Ker po enkratnem in večkratnem topičnem odmerku v serumu ni zaznavnih koncentracij imikvimoda (> 5 ng/ml), ni mogoče podati specifičnih nasvetov o uporabi pri doječih materah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo krema Aldara nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

a) Splošen opis:

Zunanje genitalne bradavice:

V treh preskušanjih z odmerjanjem trikrat tedensko so bili najpogosteje poročani neželeni učinki, za katere je bilo presojeno, da so verjetno oz. možno povezani z zdravljenjem z imikvimod kremo, reakcije na mestu nanašanja na zdravljenem področju z bradavicami (33,7 % bolnikov, zdravljenih z imikvimodom). Poročali so tudi o nekaterih sistemskih neželenih učinkih, med drugim tudi o glavobolu (3,7 %), simptomih podobnih gripi (1,1 %) in mialgiji (1,5 %).

Spodaj so prikazani podatki o reakcijah, o katerih je poročalo 2292 bolnikov, zdravljenih z imikvimod kremo v raziskavah, nadzorovanih s placebom in v odprtih kliničnih raziskavah. Za te neželene učinke se smatra, da so najmanj možno vzročno povezani z zdravljenjem z imikvimodom.

Površinski karcinom bazalnih celic:

V preskušanjih z odmerjanjem petkrat tedensko je 58 % bolnikov razvilo najmanj en neželen dogodek. Najpogosteje poročan neželen dogodek, za katerega je bilo presojeno, da so verjetno oz. možno povezani z zdravljenjem z imikvimod kremo, so bile spremembe na mestu nanašanja s pogostnostjo 28,1 %. Bolniki, ki so prejemali imikvimod kremo, so poročali o nekaterih sistemskih neželenih reakcijah, med drugim o bolečini v križu (1,1 %) in simptomih podobnih gripi (0,5 %).

Spodaj so prikazani podatki o reakcijah, o katerih je poročalo 185 bolnikov, zdravljenih z imikvimod kremo v kliničnih raziskavah faze III, nadzorovanih s placebom. Za te neželene učinke se smatra, da so najmanj možno vzročno povezani z zdravljenjem z imikvimod kremo.

Aktinična keratoza:

V treh preskušanjih z odmerjanjem trikrat tedensko so bili bolniki zdravljeni v do 2 stopnjah, ki so trajale po 4 tedne. Najmanj en neželeni učinek so opazili pri 56 % bolnikov, ki so prejemali imikvimod.

Najpogostejše poročani neželeni učinki v teh preskušanjih, za katere je bilo presojeno, da so verjetno oz. možno povezani z zdravljenjem z imikvimod kremo, so bile reakcije na mestu nanašanja (22 % bolnikov, zdravljenih z imikvimodom). Pri bolnikih, zdravljenih z imikvimodom, so poročali tudi o nekaterih sistemskih neželenih učinkih, vključno z mialgijo (2 %).

V preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so se pojavili pri zdravljenju 252 bolnikov z imikvimod kremo v nadzorovanih kliničnih študijah faze III z vehiklom. Za te neželene učinke se smatra, da so komaj možno povezani z zdravljenjem z imikvimodom.

b) Navedba neželenih učinkov v preglednici:

Pogostnost neželenih učinkov je definirana kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Redkejša pogostnosti v kliničnih preskušanjih tukaj niso navedene.

	Zunanje genitalne bradavice (3x tedensko/16 tednov) n = 2292	Površinski karcinom bazalnih celic (5x tedensko, 6 tednov) n = 185	Aktinična keratoza (3x/teden, 4 ali 8 tednov) n=252
Infekcijske in parazitske bolezni:			
Okužba	pogosti	pogosti	občasni
Pustule		pogosti	občasni
Herpes simpleks	občasni		
Genitalna kandidaza	občasni		
Vaginitis	občasni		
Bakterijska okužba	občasni		
Okužba z glivami	občasni		
Okužba zgornjih dihal	občasni		
Vulvitis	občasni		
Rinitis			občasni
Gripa			občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema:			
Limfadenopatija	občasni	pogosti	občasni
Presnovne in prehranske motnje:			
Anoreksija	občasni		pogosti
Psihiatrične motnje:			
Nespečnost	občasni		
Depresija	občasni		občasni
Razdraženost		občasni	
Bolezni živčevja:			
Glavobol	pogosti		pogosti
Parestezija	občasni		
Omotičnost	občasni		
Migrena	občasni		
Somnolenca	občasni		
Očesne bolezni			
Draženje veznice			občasni
Edem očesne veke			občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:			
Tinitus	občasni		

Žilne bolezni:			
Rdečica	občasni		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:			
Faringitis	občasni		
Rinitis	občasni		
Zmašen nos			občasni
Faringo-laringealne bolečine			občasni
Bolezni prebavil:			
Slabost	pogosti	občasni	pogosti
Bolečine v trebuhu	občasni		
Driska	občasni		občasni
Bruhanje	občasni		
Rektalne motnje	občasni		
Rektalni tenezem	občasni		
Izsušena usta		občasni	
Bolezni kože in podkožja:			
Pruritus	občasni		
Dermatitis	občasni	občasni	
Folikulitis	občasni		
Eritmatozen izpuščaj	občasni		
Ekcem	občasni		
Izpuščaj	občasni		
Povečano potenje	občasni		
Urtikarija	občasni		
Aktinična keratoza			občasni
Eritem			občasni
Edem obraza			občasni
Kožna razjeda			občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:			
Mialgija	pogosti		pogosti
Artralgija	občasni		pogosti
Bolečine v križu	občasni	pogosti	
Bolečine v okončinah			občasni
Bolezni sečil:			
Dizurija	občasni		
Motnje reprodukcije in dojk:			
Bolečine v genitalijah – moški	občasni		
Bolečine v penisu	občasni		
Dizpareunija	občasni		
Eretilna disfunkcija	občasni		
Maternično-nožnični prolaps	občasni		
Bolečine v nožnici	občasni		
Atrofični vaginitis	občasni		
Spremembe vulve	občasni		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:			
Pruritus na mestu aplikacije	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Bolečina na mestu aplikacije	zelo pogosti	pogosti	pogosti
Pekoč občutek na mestu aplikacije	pogosti	pogosti	pogosti

Draženje na mestu aplikacije	pogosti	pogosti	pogosti
Eritem na mestu aplikacije		pogosti	pogosti
Reakcija na mestu aplikacije			pogosti
Krvavitev na mestu aplikacije		pogosti	občasni
Papule na mestu aplikacije		pogosti	občasni
Parestezija na mestu aplikacije		pogosti	občasni
Izpuščaj na mestu aplikacije		pogosti	
Utrujenost	pogosti		pogosti
Zvišana telesna temperatura	občasni		občasni
Bolezen podobna gripi	občasni	občasni	
Bolečine	občasni		
Astenija	občasni		občasni
Slabost	občasni		
Otrplost	občasni		občasni
Dermatitis na mestu aplikacije			občasni
Izcedek na mestu aplikacije		občasni	občasni
Hiperstezija na mestu aplikacije			občasni
Vnetje na mestu aplikacije		občasni	
Edem na mestu aplikacije		občasni	občasni
Tvorba krast na mestu aplikacije		občasni	občasni
Brazgotina na mestu aplikacije			občasni
Razpokanje kože na mestu aplikacije		občasni	
Otekanje na mestu aplikacije		občasni	občasni
Razjeda na mestu aplikacije			občasni
Vezikli na mestu aplikacije		občasni	občasni
Občutek toplote na mestu aplikacije			občasni
Letargija		občasni	
Neugodje			občasni
Vnetje			občasni

c) Pogostejši neželeni učinki:

Zunanje genitalne bradavice:

Raziskovalci so v preskušanjih, nadzorovanih s placebom, morali oceniti s protokolom predpisane klinične znake (reakcije na koži). Ta predpisana vrednotenja kliničnih znakov so pokazala, da so bile lokalne reakcije na koži, vključno z rdečico (61 %), erozijo (30 %), lupljenjem/luskavostjo (23 %) in oteklino (14 %), pogoste v teh s placebom nadzorovanih preskušanjih, kjer je bila imikvimod krema nanešana trikrat tedensko (glejte poglavje 4.4). Lokalne reakcije na koži, kot npr. rdečica, so verjetno posledica farmakoloških učinkov imikvimod kreme.

V preskušanjih nadzorovanih s placebom so poročali tudi o kožnih reakcijah na oddaljenih mestih, predvsem rdečici (44 %). Te reakcije so se razvile na mestih brez bradavic, ki so bila lahko v stiku z imikvimod kremo. Večina kožnih reakcij je bila zmernih po resnosti in je izzvenela po 2 tednih po prekinitvi zdravljenja. Vendar pa so bile v nekaterih primerih te reakcije hude in so zahtevale zdravljenje in/ali so povzročile nezmožnost. V zelo redkih primerih so hude reakcije ob sečevodu povzročile disurijo pri ženskah (glej poglavje 4.4).

Površinski karcinom bazalnih celic:

Raziskovalci so morali v nadzorovanih preskušanjih z vehiklom oceniti klinične znake (lokalne reakcije na koži), ki so bili navedeni v protokolu. Vrednotenje v protokolu navedenih kliničnih znakov je pokazalo, da so bile huda rdečica (31 %), huda erozija (13 %) in huda luskavost ter tvorba krast (19 %) zelo pogoste v teh preskušanjih, kjer je bila imikvimod krema nanešena petkrat tedensko. Lokalne reakcije na koži, kot npr. rdečica, so verjetno posledica farmakoloških učinkov imikvimod kreme.

Med zdravljenjem z imikvimod kremo so opazili kožne infekcije. Čeprav ni prišlo do resnih posledic, se je vedno potrebno zavedati možnosti okužbe razpokane oz. poškodovane kože.

Aktinična keratoza

Pri kliničnih preskušanjih z imikvimod kremo 3 krat tedensko v času 4 ali 8 tednov so bile najpogostejše opažene reakcije na mestu aplikacije srbečica (14 %) in pekoč občutek (5 %). Huda rdečica (24 %) in huda luskavost ter tvorba krast (20 %) so zelo pogoste. Lokalne reakcije na koži, kot npr. rdečica, so verjetno posledica farmakoloških učinkov imikvimod kreme. Glejte poglavji 4.2 in 4.4 za podatke o obdobjih prekinitve.

Med zdravljenjem z imikvimod kremo so opazili kožne infekcije. Čeprav ni prišlo do resnih posledic, se je vedno potrebno zavedati možnosti okužbe razpokane oz. poškodovane kože.

d) Neželeni učinki, ki se pojavljajo pri vseh indikacijah:

Poročali so tudi o lokalni hipopigmentaciji in hiperpigmentaciji po uporabi kreme z imikvimodom. Spremljanje podatkov nakazuje, da so te spremembe barve kože pri nekaterih bolnikih lahko trajne. Pri 162 bolnikih, ki so jih opazovali pet let po zdravljenju sBCC, so ugotovili, da je imelo 37 % bolnikov blago hipopigmentacijo, 6 % zmerno, pri 56 % bolnikov pa niso opazili sprememb. O hiperpigmentaciji ni bilo poročil.

V kliničnih preskušanjih, kjer so raziskovali uporabo imikvimoda za zdravljenje aktinične keratoze, so odkrili 0,4 % (5/1214) pogostnost alopecije na mestu zdravljenja ali okolišnjem področju. O sumu pojava alopecije v času zdravljenja sBCC in zunanjih genitalnih bradavic so poročali v času trženja zdravila.

V kliničnih preskušanjih so opazili znižanje vrednosti hemoglobina, levkocitov, absolutnih nevtrofilcev in trombocitov. Ta zmanjšanja se niso smatrala kot klinično pomenljiva pri bolnikih z običajno hematološko zalogo. Bolnikov z zmanjšanimi hematološkimi vrednostmi v kliničnih preskušanjih niso preučevali. O znižanju hematoloških parametrov, ki so zahtevali klinično intervencijo, so poročali v času trženja zdravila. Obstajajo postmarketinška poročila o povišanih jetrnih encimih.

Redko so poročali o poslabšanju avtoimunskih obolenj.

Pri kliničnih preskušanjih so poročali o redkih blagih primerih kožnih reakcij, vključno z multiformnim eritemom. Od začetka trženja so poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno z multiformnim eritemom, eksantemom, Stevens Johnsonovim sindromom ali kožnim eritematoznim lupusom.

e) Pediatrična populacija:

Raziskave imikvimoda v kontroliranih kliničnih študijah so bile opravljene tudi pri otrocih (glejte poglavji 4.2 in 5.1). Ni podatkov o sistemskih učinkih. Lokalne reakcije na mestu aplikacije so se pojavile pogostejše v skupini z imikvimodom kot v skupini vehikel. Vendar pogostost in intenzivnost teh reakcij ni odstopala od tistih, ki so jih opazovali pri registriranih indikacijah in odraslih osebah. Ni dokazov o resnih neželenih učinkih imikvimoda pri otrocih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Če imikvimod krema daje topikalno, sistemsko preveliko odmerjanje ni verjetno zaradi minimalne absorpcije skozi kožo. Študije na kuncih so pokazale, da je dermalni smrtni odmerek večji kot 5 g/kg. Vztrajno prekomerno dermalno odmerjanje imikvimod kreme lahko povzroči hude lokalne reakcije na koži.

Pri slučajnem zaužitju enkratnega odmerka 200 mg imikvimoda, kar ustreza vsebini približno 16 vrečk, se lahko pojavijo slabost, bruhanje, glavobol, bolečine v mišicah in vročina. Klinično najresnejši neželeni učinek po večkratnih peroralnih odmerkih ≥ 200 mg je bila hipotenzija, ki je izzvenela po peroralnem in intravenskem dajanju tekočin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kemoterapevtiki za lokalno zdravljenje, Protivirusni pripravki
Oznaka ATC: D06BB10.

Imikvimod je modulator imunskega odziva. Študije nasičene vezave nakazujejo, da na odzivnih imunskih celicah obstaja membranski receptor za imikvimod. Imikvimod nima neposrednega protivirusnega delovanja. Na živalskih modelih je imikvimod učinkovit proti virusnim okužbam in deluje protitumorsko, predvsem zaradi spodbujanja interferona alfa in drugih citokinov. V kliničnih študijah je bilo po nanosu imikvimod kreme dokazano spodbujanje interferona alfa in drugih citokinov v tkivu z genitalnimi bradavicami.

V farmakokinetični raziskavi so po topični aplikaciji imikvimoda dokazali povečanje sistemskih vrednosti interferona alfa in drugih citokinov.

Zunanje genitalne bradavice:

Klinična učinkovitost

Rezultati 3 učinkovitostnih študij tretje faze so pokazali, da je zdravljenje z imikvimodom za šestnajst tednov znatno bolj učinkovito kot zdravljenje z nosilcem, na podlagi izmerjene odstranitve zdravljenih bradavic.

Pri 119 bolnicah, zdravljenih z imikvimodom, je bil delež bolnic s popolno odstranitvijo bradavic 60 %, pri 105 bolnicah, zdravljenih z nosilcem, pa 20 % (95 % interval zaupanja (IZ) razlike med očistkoma: 20 % do 61 %, $p < 0,001$). Pri tistih bolnicah, ki so dosegle popolno odstranitev bradavic, je bila mediana časa do odstranitve 8 tednov.

Pri 157 moških bolnikih, zdravljenih z imikvimodom, je bil delež bolnikov s popolno odstranitvijo bradavic 23 %, pri 161 bolnikih, zdravljenih z nosilcem, pa 5 % (95 % interval zaupanja razlike med očistkoma: 3 % do 36 %, $p < 0,001$). Pri tistih bolnikih, ki so dosegli popolno odstranitev bradavic, je bila mediana časa do odstranitve 12 tednov.

Površinski karcinom bazalnih celic:

Klinična učinkovitost

Učinkovitost imkvimoda petkrat tedensko za 6 tednov je bila raziskana v dveh dvojno slepih kliničnih preskušanjih, nadzorovanih z nosilcem. Ciljni tumorji so bili histološko potrjeni posamezni primarni površinski karcinomi bazalnih celic, ki so obsegali najmanj 0,5 cm², njihov premer pa ni presegal 2 cm. Tumorjev, ki so se nahajali manj kot 1 cm od oči, nosu, ust, ušes ali lasišča, niso vključili. V združeni analizi teh dveh raziskavah so histološko odstranitev opazili pri 82 % (152/185) vseh bolnikov. Če je bilo vključeno tudi klinično vrednotenje, je bila odstranitev glede na to sestavljeno končno točko dosežena pri 75 % (139/185) vseh bolnikov. V primerjavi s skupino z nosilcem so bili ti rezultati statistično pomenljivi ($p < 0,001$), in sicer 3 % (6/179) oz. 2 % (3/179). Odkrili so pomenljivo povezavo med intenzivnostjo lokalnih reakcij na koži (npr. rdečice) v času zdravljenja in popolno odstranitvijo karcinoma bazalnih celic.

Po petih letih so analizirali rezultate dolgotrajne odprte nekontrolirane študije. Ocenjujejo, da so pri 77,9 % [(95 % interval zaupanja (IZ) 71,9; 83,8 %)] bolnikov, ki so prejeli zdravilo na začetku, klinični znaki bolezni izginili in se 60 mesecev niso ponovno pojavili.

Aktinična keratoza:

Klinična učinkovitost

Učinkovitost imkvimoda trikrat tedensko za 4 tedne oz. dvakrat po 4 tedne z vmesno 4-tedensko prekinitvijo je bila raziskana v dveh dvojno slepih kliničnih preskušanjih, nadzorovanih z nosilcem. V obeh raziskavah so imeli bolniki klinično tipične, vidne, ločene, nehiperkeratotične, nehipertrofične lezije AK v neprekinjenem področju zdravljenja 25 cm² na lasišču ali obrazu. Zdravljeno je bilo območje 4-8 lezij AK. Stopnja popolnega izginotja (imikvimod minus placebo) pri združenih preizkušanjih je bila 46,1 % (IZ 39,0 %, 53,1 %).

Podatki iz dveh združenih opazovalnih raziskav, ki obsegajo eno leto, kažejo stopnjo ponovitve 27 % (35/128) pri bolnikih, pri katerih je prišlo do klinične odstranitve po enem ali dveh stopnjah zdravljenja. Stopnja ponovitve za posamezne lezije je bila 5,6 % (41/737). Stopnja ponovitve pri vehiklu je bila 47 % (8/17 bolnikov) in 7,5 % (6/88 lezij).

V dveh odprtih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih študijah so primerjali dolgoročne učinke imikvimoda z dolgoročnimi učinki topičnega diklofenaka pri bolnikih z aktinično keratozo v zvezi s tveganjem za napredovanje v in situ ali invazivni ploščatocelični karcinom (SCC). Zdravili sta bili uporabljeni v skladu z uradnimi priporočili. Če lezije na zdravljemem AK predelu niso v celoti izginile, so lahko začeli z dodatnimi cikli zdravljenja. Vse bolnike so spremljali do umika iz študije ali do 3 leta po randomizaciji. Rezultati izhajajo iz meta-analize obeh preskušanj.

V preskušanja je bilo vključenih skupno 482 bolnikov, od katerih jih je 481 prejelo študijsko zdravilo, in sicer 243 imikvimod, 238 pa topični diklofenak. Zdravljeni AK predeli so se nahajali na neporaščenem lasišču ali obrazu s sklenjeno površino približno 40 cm² pri obeh zdravljenih skupinah, v katerih je bila mediana številka klinično značilnih AK lezij v izhodišču 7. Na voljo so klinični podatki za 90 bolnikov, ki so bili deležni 3 ali več ciklov zdravljenja z imikvimodom, 80 bolnikov je v 3-letnem trajanju študije prejelo 5 ali več ciklov zdravljenja z imikvimodom.

V zvezi s primarnim opazovanim dogodkom, ki je bil histološko napredovanje, so pri skupno 13 od 242 bolnikov (5,4 %) v skupini z imikvimodom in 26 od 237 bolnikov (11,0 %) v skupini z diklofenakom ugotovili histološko napredovanje v in situ ali invazivni SCC v obdobju 3 let, razlika -5,6 % (95 % IZ: -10,7 % do -0,7 %). Histološko napredovanje v invazivni SCC v obdobju 3 let so potrdili pri 4 od 242 bolnikov (1,7 %) v skupini z imikvimodom in 7 od 237 bolnikov (3,0 %) v skupini z diklofenakom.

Pri skupno 126 od 242 bolnikov, zdravljenih z imikvimodom (52,1 %) in 84 od 237 bolnikov, zdravljenih s topičnim diklofenakom (35,4 %), se je pokazala popolna klinična ozdravitev lezij na zdravljenem AK predelu v 20. tednu (t.j. približno 8 tednov po koncu začetnega cikla zdravljenja); razlika 16,6 % (95 % IZ: 7,7 % do 25,1 %). Pri bolnikih s popolno klinično ozdravitvijo lezij na zdravljenem AK predelu so ocenili ponovitve AK lezij. Za potrebe študije je bila ponovitev opredeljena kot vsaj ena AK lezija, zaznana na predelu s popolno odpravo lezij, pri čemer se je kot ponovljena lezija štela tako lezija, ki se je pojavila na istem mestu kot predhodno odpravljene lezije, kot tudi nova lezija, nastala kjer koli drugje na zdravljenem AK predelu. Tveganje za ponovitev AK lezij na zdravljenem predelu (kot je opredeljeno zgoraj) je bilo 39,7 % (50 od 126 bolnikov) do 12. meseca za bolnike, zdravljene z imikvimodom v primerjavi s 50,0 % (42 od 84 bolnikov) za bolnike, zdravljene s topičnim diklofenakom, razlika -10,3 % (95 % IZ: -23,6 % do 3,3 %); ter 66,7 % (84 od 126 bolnikov) za zdravljenje z imikvimodom in 73,8 % (62 od 84 bolnikov) za topični diklofenak do 36 meseca, razlika -7,1 % (95 % IZ: -19,0 % do 5,7 %). Bolniki s ponavljajočimi AK lezijami (kot so opredeljene zgoraj), ki so se pojavile na predelu s predhodno popolno ozdravitvijo, so imeli približno 80-odstotno možnost ponovne popolne odprave lezij po dodatnem ciklusu zdravljenja z imikvimodom, medtem ko je bila ta možnost pri ponovnem zdravljenju s topičnim diklofenakom približno 50-odstotna.

Pediatrična populacija

Odobrenih indikacij, tj. genitalnih bradavic, aktinične keratoze in površinskega karcinoma bazalnih celic navadno ne opazimo pri otrocih in jih niso preučevali.

Aldara kremo so ocenjevali v štirih randomiziranih, z vehiklom kontroliranih dvojno slepih poskusih pri otrocih, starih od 2 do 15 let, ki so imeli molluscum contagiosum (imikvimod n=576, vehikel n=313). Ti poskusi niso pokazali učinkovitosti imikvimoda pri nobenem od preskušanih načinov odmerjanja (3x/teden ≤ 16 tednov, 7x/teden ≤ 8 tednov).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zunanje genitalne bradavice, površinski karcinom bazalnih celic in aktinična keratoza:

Pri ljudeh se je manj kot 0,9 % topično nanesenega odmerka radioaktivno označenega imikvimoda absorbiralo skozi kožo. Majhna količina zdravila, ki se je absorbirala v sistemski obtok, je bila hitro izločena tako po urinski kot tudi fekalni poti s povprečnim razmerjem približno 3 proti 1. Po enkratnem in večkratnem topičnem odmerku v serumu ni bilo zaznavnih koncentracij imikvimoda (>5 ng/ml).

Sistemska izpostavitve (s prehajanjem skozi kožo) je bila izračunana z določanjem vsebnosti ogljika-14 [14C] iz imikvimoda v urinu in blatu.

Pri 58 bolnikih z aktinično keratozo, ki so nanašali kremo trikrat tedensko za 16 tednov, so opazili minimalno sistemsko absorpcijo imikvimoda 5 % kreme preko kože. Obseg perkutane absorpcije se v tej raziskavi ni pomenljivo spremenil med prvim in zadnjim odmerkom. Najvišje koncentracije zdravila v plazmi konec 16. tedna so bile dosežene po 9 do 12 urah in so znašale 0,1 ng/mL za nanos na obraz (12,5 mg, 1 vrečka za enkratno uporabo), 0,2 ng/mL za nanos na lasišče (25 mg, 2 vrečki) in 1,6 ng/mL za nanos na dlani/roke (75 mg, 6 vrečk). Površina nanašanja ni bila nadzorovana pri lasišču in dlaneh/rokah. Sorazmernost odmerka ni bila opazovana. Navidezna razpolovna doba, ki je bila izračunana, je bila približno desetkrat večja kot dvourni razpolovna doba po subkutanem odmerjanju v predhodni raziskavi, kar nakazuje podaljšano zadrževanje zdravila v koži. Vsebnost v urinu je bila pri teh bolnikih manjša od 0,6 % nanešenega odmerka v 16. tednu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti imikvimoda po enkratni in večkratni lokalni uporabi so preiskovali pri otrocih z molluscum contagiosum (MC). Podatki o sistemski izpostavljenosti so pokazali, da je absorpcija imikvimoda po lokalni uporabi na koži, poškodovani zaradi MC, pri otrocih od 6 – 12 let nizka in primerljiva z absorpcijo pri zdravih odraslih in odraslih z aktinično keratozo in površinskim karcinomom

bazalnih celic. Pri mlajših bolnikih od 2 – 5 let je bila absorpcija, na podlagi vrednosti C_{max} , višja v primerjavi z odraslimi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V štirimesečni študiji kožne toksičnosti na podganah, so pri odmerkih 0,5 in 2,5 mg/kg opazili znatno zmanjšanje telesne mase in povečanje teže vranice. Podobnih učinkov niso opazili v štirimesečni študiji na koži miših. Pri obeh vrstah so, predvsem pri večjih odmerkih, opazili lokalno draženje kože.

V dvoletni študiji kancerogenosti na miših z dermalnim nanašanjem tri dni na teden, zdravilo ni sprožilo nastanka tumorjev na mestu nanašanja. Vendar pa je bila pojavnost hepatoceličnih tumorjev med zdravljenimi živalmi večja kot pri kontrolnih živalih. Mehanizem tega pojava ni znan. Vendar ima imikvimod pri ljudeh majhno sistemsko absorpcijo s kože in ni mutagen, zato je tveganje za človeka, ki bi izviralo iz sistemske izpostavitve, verjetno nizko. Poleg tega, se tumorji niso pojavili na nobenem mestu v dvoletni študiji kancerogenosti pri podganah pri peroralnem dajanju.

Imikvimod krema je bila ovrednotena v biološkem testu fotokarcinogenosti na golih miših albino, ki so bile izpostavljene simuliranemu sončnemu ultravijoličnemu sevanju (UVR). Živalim je bil imikvimod dajan trikrat tedensko, obsevane pa so bile 5 dni tedensko za 40 tednov. Miši so opazovali še dodatnih 12 tednov (vse skupaj 52 tednov). V skupini mišk, ki so prejemale nosilec kreme, so se tumorji pojavljali bolj zgodaj in v večjem številu kot v kontrolni skupini, ki je bila manj obsevana. Pomen tega opažanja za človeka ni poznan. Topikalno nanašanje kreme z imikvimodom v primerjavi s skupino, ki so ji nanašali le vehikel, pri nobenem odmerku ni povzročilo rasti tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

izostearinska kislina
benzilalkohol
cetilalkohol
stearilalkohol
beli vazelin
polisorbat 60
sorbitan stearat
glicerol
metilparahidroksibenzoat (E 218)
propilparahidroksibenzoat (E 216)
ksantanski gumi
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ko so vrečke enkrat odprte, se ne smejo ponovno uporabiti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla po 12 ali 24 vrečk za enkratno uporabo iz poliesterske/aluminijske folije, vsaka vsebuje 250 mg kreme. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/080/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve: 18/09/1998

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 03/09/2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATEK II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Aldara 5 % krema
imikvimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vrečka vsebuje 12,5 mg imikvimoda v 250 mg kreme (5 %).
100 mg kreme vsebuje 5 mg imikvimoda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: izostearinska kislina, benzilalkohol, cetilalkohol, stearylalkohol, beli vazelin, polisorbat 60, sorbitan stearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat (E 218), propilparahidroksibenzoat (E 216), ksantanski gumí, prečiščena voda.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema
12 vrečk. Vsaka vsebuje 250 mg kreme.
24 vrečk. Vsaka vsebuje 250 mg kreme.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
dermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Za enkratno uporabo. Zavrzite kremo, ki ostane v vrečki po uporabi.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Aldara

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

BESEDILO NA VREČKI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Aldara 5 % krema
imikvimod
dermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 mg kreme

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Aldara 5 % krema imikvimod

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je krema Aldara in za kaj jo uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili kremo Aldara
3. Kako uporabljati kremo Aldara
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje kreme Aldara
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je krema Aldara in za kaj jo uporabljamo

Krema Aldara se lahko uporablja za tri različna stanja. Zdravnik vam je lahko predpisal kremo Aldara za zdravljenje:

- Bradavic (condylomata acuminata) na površini spolovila ali v okolici zadnjične odprtine (anusa).
- Površinskega karcinoma bazalnih celic.
Površinski bazalni celični karcinom je običajna počasi rastoča oblika kožnega raka z zelo majhno verjetnostjo razširitve na druge dele telesa. Običajno se pojavi pri srednje starih ali starih ljudeh, posebno tistih s svetlo kožo, in ga povzroči preveliko izpostavljanje soncu. Če ga ne zdravimo, bazalni celični karcinom lahko izmaliči kožo, zlasti na obrazu - zato je zgodnje odkrivanje in zdravljenje pomembno.
- Aktinična keratoza
Aktinične keratoze so področja hrapave kože pri ljudeh, ki so bili prekomerno izpostavljeni soncu. Pri nekaterih je koža obarvana, druge so sive, rožnate, rdeče ali rjave. Lahko so ravne in luskaste ali hrapave, trde in bradavičaste. Aldara se lahko uporablja samo za ravne aktinične keratoze na obrazu in lasišču in to pri bolnikih, ki imajo zdrav imunski sistem, kjer se je zdravnik odločil, da je zdravljenje z Aldaro najprimernejše zanje.

Krema Aldara pomaga imunskemu sistemu vašega telesa pri proizvodnji naravnih snovi, ki se borijo proti karcinomu bazalnih celic, aktinični keratozi ali virusu, ki je pri vas povzročil bradavice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili kremo Aldara

Ne uporabljajte kreme Aldara:

- če ste alergični na imikvimod ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe kreme Aldara se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom

- Če ste že kdaj uporabljali kremo Aldara ali kakšen drug podoben pripravek, morate o tem obvestiti zdravnika pred začetkom tega zdravljenja.
- Če imate avtoimunsko bolezen.
- Če so vam presadili organ.
- Ne uporabite kreme Aldara, dokler se področje za zdravljenje ne zaceli po predhodnem zdravljenju ali kirurškem posegu.
- Preprečite stik z očmi, ustnicami in nosnicami. V primeru nezgodnega stika kremo odstranite s spiranjem z vodo.
- Krema je namenjena samo za zunanjo uporabo.
- Ne prekoračite priporočenega odmerka kreme.
- Ne pokrivajte področja zdravljenja s povoji ali obvezami po nanosu kreme Aldara.
- Če se na področju nanosa kreme pojavi neprijeten ali pekoč občutek, kremo sperite z blagim milom in vodo. Ko težave prenehajo, lahko ponovno začnete z nanašanjem kreme.
- Obvestite vašega zdravnika v kolikor imate zmanjšano število krvnih celic.

Zaradi načina delovanja Aldara obstaja možnost, da krema poslabša obstoječa vnetja na zdravljenem področju.

- Če se zdravite zaradi bradavic, upoštevajte naslednje dodatne previdnostne ukrepe:

Moški z bradavicami pod kožico penisa morajo vsak dan kožico potegniti nazaj in kožo pod njo umiti. Če se ta postopek ne izvaja, se poveča verjetnost pojava znakov zoženja, otekline in oguljene kože, kar povzroča težave pri premikanju kože. Če se ti simptomi pojavijo, takoj prekinite zdravljenje in pokličite svojega zdravnika.

Če imate odprte rane: ne uporabljajte kreme Aldara, dokler se rane ne zacelijo.

Če imate bradavice na notranjih površinah: ne uporabljajte kreme Aldara v sečnici (odprtina skozi katero se izloča urin), v nožnici (porodnem kanalu), na materničnem vratu (notranji organ pri ženskah), ali kjer koli znotraj vaše zadnjične odprtine (anus, rektum).

Ne uporabite tega zdravila za več kot en cikel zdravljenja, če imate težave z vašim imunskim sistemom (ali zaradi bolezni ali zaradi zdravil, ki jih trenutno jemljete). Če se vam zdi, da se to nanaša na vas, se posvetujte z vašim zdravnikom.

Če ste HIV pozitivni, morate o tem opozoriti svojega zdravnika, saj za kremo Aldara ni bilo dokazano, da je enako učinkovita pri HIV pozitivnih bolnikih. Če se odločite za spolne odnose v času, ko še imate bradavice, nanašajte kremo Aldara po spolnem odnosu in ne pred njim. Krema Aldara lahko oslabi kondome in diafragme, zato morate kremo sprati pred spolnim odnosom. Upoštevajte, da krema Aldara ne prepreči prenosa virusa HIV ali drugih spolno prenosljivih bolezni na druge.

- Če se zdravite zaradi karcinoma bazalnih celic ali aktiničnih keratoz, upoštevajte naslednje dodatne previdnostne ukrepe:

Med zdravljenjem s kremo Aldara ne uporabljajte svetilk za sončenje ali solarijev ter se izogibajte sončni svetlobi, kolikor je možno. Na prostem nosite zaščitna oblačila in klobuk s širokimi kraji.

Med zdravljenjem s kremo Aldara in do dokončne ozdravitve področje zdravljenja verjetno izgleda opazno drugačno od običajne kože.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih se ne priporoča.

Druga zdravila in krema Aldara

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila, ki bi bila nezdržljiva s kremo Aldara, niso znana.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Svojega zdravnika morate opozoriti, če ste noseči oziroma nameravate zanositi. Vaš zdravnik vas bo opozoril na tveganja in koristi uporabe kreme Aldara med nosečnostjo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih za zdravje škodljivih učinkov v času nosečnosti.

Med zdravljenjem s kremo Aldara ne smete dojiti, ker ni znano ali imikvimod prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Krema Aldara vsebuje metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, cetilalkohol, stearylalkohol in benzilalkohol

Metilparahidroksibenzoat (E 218) in propilparahidroksibenzoat (E 216) lahko povzročita alergijske reakcije (možno zakasnjene). Cetilalkohol in stearylalkohol lahko povzročita lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

To zdravilo vsebuje 5 mg benzilalkohola na vrečko. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije in blago lokalno draženje.

3. Kako uporabljati kremo Aldara

Pri otrocih in mladostnikih:

Ne priporoča se uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih.

Pri odraslih:

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Roke je potrebno skrbno umiti pred nanašanjem kreme in po njem. Ne pokrivajte področja zdravljenja s povoji ali obvezami po nanosu kreme Aldara.

Vsakič, ko uporabljate kremo Aldara, odprite novo vrečko. Zavrzite kremo, ki ostane v vrečki po uporabi. Ne hranite odprtih vrečk za kasnejšo uporabo.

Pogostnost in trajanje zdravljenja genitalnih bradavic, karcinoma bazalnih celic in aktinične keratoze se razlikuje (glejte podrobna navodila za vsako indikacijo).

Navodilo za uporabo kreme Aldara



- **Če se zdravite zaradi genitalnih bradavic**

Navodila za nanos (ponedeljek, sredo in petek)

1. Preden se odpravite spat, si umijte roke in mesto zdravljenja z milom in vodo. Roke in mesto zdravljenja temeljito posušite.
2. Odprite novo vrečko in iztisnite nekaj kreme Aldara na konico prsta.
3. Nanesite tanek sloj kreme Aldara na umito in suho področje z bradavicami. Kremo nežno vtirajte v kožo dokler ne izgine.
4. Po nanosu kreme zavrzite odprto vrečko in si umijte roke z milom in vodo.
5. Pustite kremo Aldara na bradavicah za 6 do 10 ur. V tem času se ne tuširajte ali kopajte.
6. Po 6 do 10 urah področje nanosa kreme Aldara umijte z blagim milom in vodo.

Kremo Aldara nanašajte trikrat tedensko. Kremo nanesite npr. v ponedeljek, sredo in petek. Količina kreme v eni vrečki zadostuje za prekritje 20 cm² področja z bradavicami.

Moški z bradavicami pod kožico penisa morajo vsak dan kožico potegniti nazaj in kožo pod njo umiti (glejte poglavje 2. "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Uporabljajte kremo Aldara po navodilih, dokler bradavice popolnoma ne izginejo. Pri polovici žensk, katerim bradavice popolnoma izginejo, se to zgodi v 8 tednih. Pri polovici moških, katerim bradavice popolnoma izginejo, pa se to zgodi v 12 tednih. Vendar pa lahko bradavice izginejo že po 4 tednih.

Kremo Aldara ne uporabljajte dlje kot 16 tednov za zdravljenje vsake ponovitve (epizode) bradavic na spolovilu ali bradavic v okolici zadnjične odprtine.

Če menite, da je učinek kreme Aldara premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- **Če se zdravite zaradi karcinoma bazalnih celic**

Navodila za nanos (ponedeljek, torek, sredo, četrtek in petek)

1. Preden se odpravite spat, si umijte roke in mesto zdravljenja z milom in vodo. Roke in mesto zdravljenja temeljito posušite.
2. Odprite novo vrečko in iztisnite nekaj kreme na konico prsta.
3. Nanesite tanek sloj kreme Aldara na prizadeto področje in 1 cm okoli prizadetega področja. Kremo nežno vtirajte v kožo dokler ne izgine.
4. Po nanosu kreme zavrzite odprto vrečko in si umijte roke z milom in vodo.
5. Pustite kremo Aldara na koži za približno 8 ur. V tem času se ne tuširajte ali kopajte.
6. Po približno 8 urah področje nanosa kreme Aldara umijte z blagim milom in vodo.

Nanesite dovolj kreme, da prekrije področje zdravljenja in en centimeter kože okoli področja zdravljenja, in sicer pet zaporednih dni v tednu skozi 6 tednov. Nanašajte kremo npr. od ponedeljka do petka, v soboto in nedeljo pa kremo ne nanašajte.

- **Če se zdravite zaradi aktinične keratoze**

Navodila za nanos (ponedeljek, sredo in petek)

1. Preden se odpravite spat, si umijte roke in mesto zdravljenja z milom in vodo. Roke in mesto zdravljenja temeljito posušite.
2. Odprite novo vrečko in iztisnite nekaj kreme na konico prsta.
3. Nanesite tanek sloj kreme Aldara na prizadeto področje. Kremo nežno vtirajte v kožo dokler ne izgine.
4. Po nanosu kreme zavrzite odprto vrečko in si umijte roke z milom in vodo.
5. Pustite kremo Aldara na koži za približno 8 ur. V tem času se ne tuširajte ali kopajte.
6. Po približno 8 urah področje nanosa kreme Aldara umijte z blagim milom in vodo.

Kremo Aldara nanašajte trikrat tedensko. Kremo nanosite npr. v ponedeljek, sredo in petek. Količina kreme v eni vrečki zadostuje za prekritje 25 cm². Kremo uporabljajte štiri tedne. Štiri tedne po zaključku prvega zdravljenja bo vaš zdravnik ocenil kožo. Če lezije niso popolnoma izginile, se boste morda morali zdraviti še dodatne štiri tedne.

Če ste uporabili večji odmerek kreme Aldara, kot bi smeli

Sperite odvečno kremo z blagim milom in vodo. Ko izginejo morebitne kožne reakcije, lahko nadaljujete z zdravljenjem.

Če ste pomotoma zaužili kremo Aldara, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili nanesti kremo Aldara

Če ste pozabili nanesti kremo, jo nanosite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte po rednem urniku. Ne nanašajte kreme več kot enkrat dnevno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je definirana kot:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Pogosti neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

Občasni neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)

Redki neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov)

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov)

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se med uporabo kreme Aldara ne počutite dobro, čim prej obvestite zdravnika ali farmacevta.

Pri nekaterih bolnikih se je na področju nanosa kreme Aldara spremenila barva kože. Te spremembe so se sčasoma večinoma popravile, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko trajne.

Če vaša koža resno reagira na uporabo kreme Aldara, prenehajte z nanašanjem kreme, umijte področje nanosa z blagim milom in vodo ter se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pri nekaterih bolnikih so zasledili zmanjšanje števila krvnih celic. Zaradi zmanjšane števila krvnih celic ste lahko bolj dovzetni za okužbe in pojav modric ali ste bolj utrujeni. Če opazite katerega koli teh simptomov, obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih z avtoimunskimi boleznimi se lahko pojavi poslabšanje njihovega stanja. Če opazite kakšno spremembo med zdravljenjem s kremo Aldara, se posvetujte z zdravnikom.

Redko so poročali o hudih kožnih reakcijah. Če opazite na koži razjede ali izpuščaje, ki se najprej pojavijo kot majhne rdeče lise in napredujejo v tarčam podobno obliko ter jih lahko spremljajo simptomi, kot so srbenje, vročina, splošno slabo počutje, boleči sklepi, motnje vida, pekoč občutek, bolečine ali srbenje v očeh in razjede v ustih, takoj prenehajte uporabljati kremo Aldara in obvestite zdravnika.

Pri nekaj bolnikih je prišlo do izpadanja las na mestu zdravljenja ali v njegovi okolici.

● Če se zdravite zaradi genitalnih bradavic:

Večina neželenih učinkov kreme Aldara izvira iz njenega delovanja na zdravljene področje kože.

Zelo pogosti neželeni učinki so rdečica (61 % bolnikov), oguljena koža (30 % bolnikov), luskavost in oteklina. Lahko se pojavijo tudi otrdina pod kožo, majhne odprte ranice, kraste in drobni mehurčki pod kožo. Na področju, kjer ste nanесли kremo Aldara, se lahko razvije tudi srbečica (32 % bolnikov), pekoč

občutek (26 % bolnikov) ali bolečina (8 % bolnikov). Večina teh kožnih reakcij je blagih in se bo koža normalizirala v približno 2 tednih po prekinitvi zdravljenja.

Pogosto se je pri nekaterih bolnikih (4 % ali manj) pojavil glavobol, **občasno** zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi in bolečine v mišicah in sklepih; prolaps maternice; bolečine ob spolnem odnosu pri ženskah; motnje erekcije; povečano potenje; slabost; simptomi v želodcu in trebuhu; zvonjenje v ušesih; rdečica; utrujenost; omotica; migrena; mravljinčenje; nespečnost; depresija; pomanjkanje apetita; otekle žleze; bakterijske, virusne in glivične okužbe (npr. herpesna okužba v ustih); okužbe v nožnici vključno s kandidazo; kašelj in prehlad z vnetim žrelom.

V **zelo redkih primerih**, so se pojavile hude in boleče reakcije, predvsem kadar je bilo uporabljene več kreme, kot je priporočeno. Pri nekaterih ženskah so v zelo redkih primerih boleče kožne reakcije na področju vhoda v nožnico otežile izločanje urina. Če pride do tega, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

● Če se zdravite zaradi karcinoma bazalnih celic:

Večina neželenih učinkov kreme Aldara izvira iz njenega lokalnega delovanja na kožo. Lokalne kožne reakcije so znak delovanja zdravila.

Zelo pogosto lahko zdravljena koža rahlo srbi.

Pogosti neželeni učinki so: mravljinčenje, majhne otekline v koži, bolečina, pekoč občutek, draženje, krvavitev, rdečica in izpuščaj. Če kožna reakcija povzroči prekomerno nelagodje, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo lahko priporočil prekinitev uporabe kreme Aldara za nekaj dni (tj. kratka prekinitev zdravljenja). Če se pojavi gnoj ali drug znak okužbe, se posvetujte z zdravnikom. Poleg reakcij na koži so bili drugi pogosti učinki otekle žleze in bolečine v križu.

Občasno so se pri nekaterih bolnikih pojavile spremembe na mestu nanosa (izcedek, vnetje, otekline, razvoj krast, razpokanje kože, mehurčki, dermatitis) ali draženje, občutek slabosti, izsušena usta, gripi podobni simptomi in utrujenost.

● Če se zdravite zaradi aktinične keratoze:

Večina neželenih učinkov kreme Aldara izvira iz njenega lokalnega delovanja na kožo. Lokalne kožne reakcije so znak delovanja zdravila.

Zelo pogosto lahko zdravljena koža rahlo srbi.

Pogosti neželeni učinki so: bolečina, pekoč občutek, draženje ali rdečica.

Če kožna reakcija povzroči prekomerno nelagodje, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo lahko priporočil prekinitev uporabe kreme Aldara za nekaj dni (tj. kratka prekinitev zdravljenja). Če se pojavi gnoj ali drug znak okužbe, se posvetujte z zdravnikom. Poleg reakcij na koži so bili drugi pogosti učinki glavobol, izguba apetita, slabost, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih in utrujenost.

Občasno so se pri nekaterih bolnikih pojavile spremembe na mestu nanosa (krvavitev, vnetje, izcedek, občutljivost, otekline, majhne otekline v koži, mravljinčenje, tvorba krast, zabrazgotinjenje, razjeda ali občutek toplote ali neugodja) ali vnetje sluznice nosu, zamašen nos, gripa in gripi podobni simptomi, depresija, draženje oči, otekline očne veke, bolečine v žrelu, driska, aktinična keratoza, rdečina, otekanje obraza, razjede, bolečine v udih, zvišana telesna temperatura, občutek slabosti in drgetanje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje kreme Aldara

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečki za oznako EXP.

Ko je vrečka enkrat odprta, je ne smete ponovno uporabiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje krema Aldara

- Zdravilna učinkovina je imikvimod. Vsaka vrečka vsebuje 250 mg kreme (100 mg kreme vsebuje 5 mg imikvimoda).
- Pomožne snovi so izostearinska kislina, benzilalkohol, cetilalkohol, stearylalkohol, beli vazelin, polisorbat 60, sorbitan stearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat (E 218), propilparahidroksibenzoat (E 216), ksantanski gumi, prečiščena voda (glejte tudi poglavje 2 "Krema Aldara vsebuje metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, cetilalkohol, stearylalkohol in benzilalkohol").

Izgled kreme Aldara in vsebina pakiranja

- Vrečka Aldara 5 % kreme vsebuje 250 mg bele do rahlo rumene kreme.
- V škatlici je 12 ali 24 vrečk za enkratno uporabo iz poliesterske/aluminijske folije. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

Proizvajalec

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Luxembourg/Luxemburg
Viatis
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatris OÜ
Tel: +372 63 63 052

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 010 0002

España

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

France

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

Hrvatska

Viatris Hrvatska d.o.o.
Koranska 2

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatris AS
Hagaløkkveien 26
1383 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40372 579 000

Slovenija

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

10 000 Zagreb
Tel: +385 1 2350 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

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

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Vaisalandie 2-8/Vaisalandägen 2-8
02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.