

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ALDARA 5% крем

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 12,5 mg имиквимод (*imiquimod*) в 250 mg крем (5 %).

100 mg крем съдържат 5 mg имиквимод.

Помощни вещества:

Метил хидроксibenзоат (E218)

Пропил хидроксibenзоат (E216)

Цетилов алкохол

Стеарилов алкохол

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем

Бял до светложълт крем.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Имиквимод крем е показан за локално лечение на:

Външни генитални и перианални брадавици (*condylomata acuminata*) при възрастни

Малки повърхностни базалноклетъчни карциноми (пБККи) при възрастни

Клинично типични актинични кератози (АКи), без хиперкератоза и хипертрофия, по лицето или скалпа на имунокомпетентни възрастни пациенти, когато размера или броя на лезиите органичават ефикасността и/или приемливостта на криотерапията и други възможности за локално лечение са противопоказани или по-неподходящи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### *Дозировка*

Честотата на приложение и продължителността на лечението с имиквимод крем са различни за всяко показание.

#### Външни генитални брадавици при възрастни:

Имиквимод крем се прилага 3 пъти седмично (например: понеделник, сряда и петък; или вторник, четвъртък и събота) преди обичайното време за сън и трябва да остане върху кожата в продължение на 6 до 10 часа. Лечението с имиквимод крем трябва да продължи до отстраняване на видимите генитални или перианални брадавици или максимум 16 седмици за епизод от брадавици.

За количеството, което трябва да се прилага, вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение.

#### Повърхностен базалноклетъчен карцином при възрастни:

Прилагайте имиквимод крем 6 седмици, 5 пъти седмично (например: понеделник до петък) преди обичайното време за сън и го оставете върху кожата за около 8 часа.

За количеството, което трябва да се прилага, вижте точка 4.2. Дозировка и начин на приложение.

#### Актинична кератоза при възрастни

Лечението трябва да бъде започнато и проследявано от лекар. Имиквимод крем се прилага 3 пъти седмично (например: понеделник, сряда и петък) за период от четири седмици преди обичайното време за сън, като се оставя върху кожата за около 8 часа. Трябва да се приложи достатъчно крем, за да покрие третирания участък. Отстраняването на актиничните кератози се оценява след 4-седмичен период без лечение. Ако персистират лезии, лечението се повтаря за още четири седмици.

Максималната препоръчвана доза е едно саше. Максималната препоръчвана продължителност на лечението е 8 седмици.

Трябва да се мисли за прекъсване на лечението, ако се появят силни локални възпалителни реакции (вж. точка 4.4) или ако в третирания участък се наблюдава инфекция. Във втория случай трябва да се предприемат и други подходящи мерки. Всеки период на лечение не трябва да превишава 4 седмици, дори и с цел да се наваксат пропуснатите дози или периодите на почивка.

Ако лекуваната лезия (лезии) покаже незадоволителен отговор при контролния преглед 4-8 седмици след втория период на лечение, трябва да се приложи друга терапия (вж. точка 4.4)

#### Информация, която се отнася за всички показания:

Ако е пропусната доза, пациентът трябва да приложи крема веднага, когато се сети и след това да продължи по обичайната схема. Кремът не трябва да се прилага повече от веднъж на ден.

#### Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата при педиатрични пациенти. Няма данни за употребата на имиквимод при деца и юноши за одобрените показания.

Aldara не трябва да бъде използван при деца с молускум контагиозум поради липса на ефикасност при това показание (вж. точка 5.1).

#### *Начин на приложение*

#### Външни генитални брадавици:

Имиквимод крем се прилага на тънък слой и се втрива в почистения участък с брадавиците, докато попие. Прилагайте само върху засегнатите участъци и избягвайте приложението върху вътрешни повърхности. Имиквимод крем се прилага преди обичайното време за сън. По време на 6 до 10-часовия период на лечение трябва да се избягва вземането на душ или вана. Важно е след този период имиквимод крем да бъде отстранен с мек сапун и вода. Нанасянето на по-голямо количество крем или по-дългият контакт с кожата могат да причинят тежка реакция на мястото на приложение (вж. точки 4.4, 4.8 и 4.9). Едно саше за еднократна употреба е достатъчно за покриване на участък с брадавици от 20 см<sup>2</sup> (приблизително 3 инча<sup>2</sup>). След като

вече са отворени, сашетата не трябва да се използват повторно. Преди и след прилагането на крема, ръцете трябва да се измиват внимателно.

Необрязаните мъже, които третираат брадавици под препуциума, ежедневно трябва да издърпват назад препуциума и да измиват мястото (вж. точка 4.4).

#### Повърхностен базалноклетъчен карцином:

Преди да използват имиквимод крем, пациентите трябва да измият мястото на приложение с мек сапун и вода и да го подсушат старателно. Трябва да се намаже достатъчно крем, за да покрие третирания участък, включително един сантиметър от кожата около тумора. Кремът се втрива в третирания участък, докато попие. Кремът се прилага преди обичайното време за сън и остава върху кожата за около 8 часа. По време на този период трябва да се избягва вземането на душ и вана. След този период е важно имиквимод крем да бъде отстранен с мек сапун и вода. След като вече са отворени, сашетата не трябва да се използват повторно. Преди и след прилагането на крема ръцете трябва да се измиват внимателно.

Отговорът на лекувания тумор към имиквимод крем се оценява 12 седмици след края на лечението. Ако лекуваният тумор покаже незадоволителен отговор, трябва да бъде приложена друга терапия (вж. точка 4.4).

Може да се наложи период на почивка от няколко дни (вж. точка 4.4), ако локалната кожна реакция към имиквимод крем причинява силен дискомфорт на пациента или ако на мястото на лечението се наблюдава инфекция. Във втория случай трябва да се предприемат и други подходящи мерки.

#### Актинична кератоза:

Преди да използват имиквимод крем, пациентите трябва да измият мястото на приложение с мек сапун и вода и да го подсушат старателно. Трябва да се намаже достатъчно крем, за да покрие третирания участък. Кремът се втрива в третирания участък, докато попие. Кремът се прилага преди обичайното време за сън и остава върху кожата за около 8 часа. По време на този период трябва да се избягва вземането на душ и вана. След този период е важно имиквимод крем да бъде отстранен с мек сапун и вода. След като вече са отворени, сашетата не трябва да се използват повторно. Преди и след прилагането на крема ръцете трябва да се измиват внимателно.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

#### Външни генитални брадавици, повърхностен базалноклетъчен карцином и актинична кератоза:

Да се избягва контакт с очите, устните и ноздрите.

Имиквимод има потенциала да обостря възпалителните заболявания на кожата.

Имиквимод крем трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с автоимунни заболявания (вж. точка 4.5). Трябва да се прецени какво е съотношението между ползата от лечението с имиквимод при тези пациенти и риска, свързан с възможното влошаване на тяхното автоимунно заболяване.

Имиквимод крем трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с органични трансплантати (вж. точка 4.5). Трябва да се прецени какво е съотношението между ползата от

лечението с имиквимод при тези пациенти и риска, свързан с възможността за отхвърляне на органа или реакцията на присадката срещу приемателя.

Лечението с имиквимод крем не се препоръчва, докато кожата не заздравее след прилагането на предишно лекарство или хирургично лечение. Приложението върху наранена кожа може да доведе до повишена системна абсорбция на имиквимод, водеща до повишен риск от нежелани реакции (вж. точки 4.8 и 4.9)

При лечението с имиквимод крем не се препоръчва употребата на оклузивна превръзка.

Помощните вещества метил хидроксибензоат (E218), пропил хидроксибензоат (E216), цетилов алкохол и стеарилов алкохол могат да причинят алергични реакции.

Рядко могат да възникнат силни локални възпалителни реакции, включващи мокра екзема или ерозия на кожата, само след няколко апликации на имиквимод крем. Локалните възпалителни реакции могат да се придружават или дори да се предхождат от грипopodobни системни признаци и симптоми, включващи общо неразположение, повишена температура, гадене, болки в мускулите и втрисане. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението.

Имиквимод трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с намален хематологичен резерв (вж. точка 4.8 г).

#### Външни генитални брадавици:

Има ограничен опит в употребата на имиквимод крем в лечението на мъже с брадавици, разположени в препуциума. Данните за безопасността при необрязани мъже, третирани с имиквимод крем три пъти седмично и провеждащи рутинна ежедневна хигиена на препуциума, обхващат по-малко от 100 пациента. В други проучвания, при които не е спазвана рутинна ежедневна хигиена на препуциума, е имало два случая на тежка фимоза и един случай на стриктура, довел до циркумцизия. Поради това лечението при тази популация пациенти се препоръчва само на мъже, които могат или желаят да спазват рутинната ежедневна хигиена на препуциума. Първите признаци на стриктура могат да включват местни реакции на кожата (например ерозия, разязвяване, оток, втвърдяване) или повишена трудност при издърпване на препуциума. Ако възникнат такива симптоми, лечението трябва да се спре незабавно. Въз основа на сегашните знания, лечението на уретрални, интравагинални, цервикални, ректални или интраанални брадавици не се препоръчва. Лечението с имиквимод крем не трябва да се започва върху тъкани с открити наранявания или рани, докато участъкът не заздравее.

Локалните кожни реакции, като еритема, ерозия, ексфолиация, лющене или оток, са чести. Има съобщения и за други локални реакции, като втвърдяване, разязвяване, образуване на струпеи и мехурчета. При появата на кожна реакция на непоносимост, кремът трябва да се отстрани, като участъкът се измие с мек сапун и вода. Лечението с имиквимод крем може да започне отново след отзвучаването на кожната реакция.

Рискът от развитието на тежки локални кожни реакции може да се повиши при употребата на имиквимод в дози, по-високи от препоръчаните (вж. точка 4.2). В редки случаи, обаче, при пациенти, използвали имиквимод според инструкциите, са наблюдавани тежки локални реакции, изискващи лечение и/или причиняващи временна нетрудоспособност. При възникването на такива реакции на меатуса на уретрата, някои жени са имали затруднено уриниране, налагащо понякога спешна катетеризация и лечение на засегнатия участък.

Няма клиничен опит с имиквимод крем, прилаган непосредствено след третиране с други кожни лекарства за лечение за външни генитални или перианални брадавици. Имиквимод крем трябва да се измива от кожата преди сексуален контакт. Имиквимод крем може да отслаби

кондомите и диафрагмите, поради това не се препоръчва тяхната едновременна употреба с имиквимод крем. Трябва да се имат предвид алтернативни форми на контрацепция.

При имунокомпрометирани пациенти не се препоръчва повторно лечение с имиквимод крем.

Въпреки че ограничените данни показват повишен процент на намаляване на брадавиците при HIV позитивни пациенти, имиквимод крем не е показал същата ефективност по отношение на изчистването от брадавици при тази група пациенти.

#### Повърхностни базалноклетъчни карциноми:

Имиквимод не е оценен в лечението на базалноклетъчни карциноми в рамките на 1 см от клепачите, носа, устните и линията на косата.

По време на лечението и докато заздравее, има вероятност засегнатата кожа да изглежда видимо по-различна от нормалната кожа. Локалните кожни реакции са чести, но тези реакции обикновено намаляват по интензивност по време на лечението или отзвучават след спиране на лечението с имиквимод крем. Съществува връзка между процента на пълно изчистване и интензивността на локалните кожни реакции (например еритем). Тези локални кожни реакции вероятно са свързани със стимулирането на локалния имунен отговор. Ако е необходимо, поради дискомфорта на пациента или тежестта на локалната кожна реакция, може да се даде неколкодневен период на почивка. Лечението с имиквимод крем може да започне отново след отзвучаване на кожната реакция.

Клиничният резултат от лечението може да бъде определен след възстановяване на третираната кожа, приблизително 12 седмици след края на лечението.

Тъй като засега няма данни какъв е процента на дългосрочното изчистване след 36 месеца от лечението, при пБКК трябва да се мисли за други подходящи терапевтични методи.

Няма клиничен опит относно употребата на имиквимод крем при имунокомпрометирани пациенти.

Няма клиничен опит при пациенти с рекурентни или предварително лекувани БККи, поради това употребата при предварително лекувани тумори не се препоръчва.

Данните от отворено клинично проучване предполагат, че при големите тумори ( $>7,25 \text{ cm}^2$ ) има по-малка вероятност за отговор на лечение с имиквимод.

Третирият участък от повърхността на кожата трябва да бъде защитен от излагане на слънце.

#### Актинична кератоза

Лезиите, клинично атипични за АК или подозрителни за малигненост, трябва да бъдат биопсирани, за да се определи подходящото лечение.

Имиквимод не е оценен за лечението на актинични кератози на клепачите, вътрешността на ноздрите или ушите, или участъка на устните от вътрешната страна на червената граница.

Данните за употребата на имиквимод при лечението на актинични кератози в анатомични зони, различни от лицето и скалпа, са много ограничени. Наличните данни за актинични кератози на предмишниците и ръцете не подкрепят ефикасността при това показание и поради това употребата в тези случаи не се препоръчва.

Имиквимод не се препоръчва за лечение на лезии на АК с подчертана хиперкератоза или хипертрофия, каквато се наблюдава при кожните рога.

По време на лечението и докато заздравее, има вероятност засегнатата кожа да изглежда видимо по-различна от нормалната кожа. Локалните кожни реакции са чести, но тези реакции обикновено намаляват по интензивност по време на лечението или отзвучават след спиране на лечението с имиквимод крем. Съществува връзка между процента на пълно изчистване и интензивността на локалните кожни реакции (например еритем). Тези локални кожни реакции вероятно са свързани със стимулирането на локалния имунен отговор. Ако е необходимо, поради дискомфорта на пациента или тежестта на локалната кожна реакция, може да се даде неколкодневен период на почивка. Лечението с имиквимод крем може да започне отново след отзвучаването на кожната реакция.

Всеки период на лечение не трябва да превишава 4 седмици, дори и с цел да се наваксат пропуснатите дози или периодите на почивка.

Клиничният резултат от лечението може да бъде определен след възстановяване на третираната кожа, приблизително 4-8 седмици след края на лечението.

Няма клиничен опит относно употребата на имиквимод крем при имунокомпрометирани пациенти.

Няма клиничен опит при повторно лечение на актинични кератози, изчистени след един или два курса на лечение и след това появили се отново и поради това употребата в тези случаи не се препоръчва.

Данните от отворено клинично проучване предполагат, че лица с повече от 8 лезии на АК показват по-нисък процент на пълно изчистване, в сравнение с пациентите с по-малко от 8 лезии.

Третираният участък от повърхността на кожата трябва да бъде защитен от излагане на слънце.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Това включва проучвания с имunosупресивни лекарства. Взаимодействията със системните лекарства са ограничени, поради минималната перкутанна абсорбция на имиквимод крем.

Поради имуностимулиращите си свойства, имиквимод крем трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които приемат имunosупресивно лечение (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма клинични данни за случаи на бременност с експозиция на имиквимод. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Предписването на бременни жени трябва да става с повишено внимание.

Тъй като след единична и след многократни локални дози в серума не са открити измерими нива (>5 ng/ml) имиквимод, не може да се даде определен съвет дали да се използва или не при кърмещи майки.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания по отношение на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. От нежеланите ефекти, отбелязани в точка 4.8 е малко вероятно лечението да окаже някакъв ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани ефекти

### а) Общо описание:

#### Външни генитални брадавици:

В основни проучвания с прилагане 3 пъти седмично, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, за които се счита, че е вероятно или възможно да бъдат свързани с лечението с имиквимод крем, са реакциите на мястото на приложение в третирания участък с брадавици (33,7% от пациентите, лекувани с имиквимод). Съобщавани са и някои системни нежелани реакции, в това число главоболие (3,7%), грипоподобни симптоми (1,1%) и миалгия (1,5%).

По-надолу са представени съобщаваните от пациентите нежелани реакции от 2 292 пациенти, лекувани с имиквимод крем в плацебо контролирани и отворени клинични проучвания. Смята се, че е възможно тези нежелани ефекти да бъдат поне причинно свързани с лечението с имиквимод.

#### Повърхностни базалноклетъчни карциноми:

В проучвания с дозиране 5 пъти седмично, 58% от пациентите са имали поне един нежелан ефект. Най-често съобщаваните нежелани ефекти от проучванията, за които се смята, че е вероятно или възможно да бъдат свързани с имиквимод крем, са нарушения на мястото на приложение, с честота от 28,1%. Пациентите на имиквимод крем съобщават някои системни нежелани реакции, в това число болка в гърба (1,1%) и грипоподобни симптоми (0,5%).

По-надолу са представени съобщените от пациентите нежелани реакции от 185 пациенти, лекувани с имиквимод крем в плацебо контролирани клинични проучвания фаза III върху повърхностен базалноклетъчен карцином. Смята се, че е възможно тези нежелани ефекти да са поне причинно свързани с лечението с имиквимод.

#### Актинична кератоза

В основните проучвания с прилагане 3 пъти седмично до 2 курса, всеки от които по 4 седмици, 56% от пациентите на имиквимод съобщават поне един страничен ефект. Най-често съобщаваните нежелани ефекти при тези проучвания, за които се счита, че е вероятно или възможно да бъдат свързани с имиквимод крем, са реакции на мястото на приложение (22% от лекуваните с имиквимод пациенти). Лекуваните с имиквимод пациенти съобщават някои системни нежелани реакции, в това число миалгия (2%).

По-надолу са представени съобщените от пациентите нежелани реакции от 252 пациента, лекувани с имиквимод крем в плацебо контролирани клинични проучвания фаза III върху актинични кератози. Смята се, че е възможно тези нежелани ефекти да са поне причинно свързани с лечението с имиквимод.

### б) Таблично представяне на страничните ефекти:

Реакциите се определят по честота като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ). Тук не са представени по-ниските честоти от клиничните проучвания.

<b>Външни генитални брадавици (3 пъти седмично,</b>	<b>Повърхностни базалноклетъчни и карциноми (5 пъти седмично,</b>	<b>Актинични кератози (3 пъти седмично, 4</b>
---	---	---



	16 седмици) N = 2292	6 седмици) N = 185	или 8 седмици) N = 252
<b>Инфекции и инфестации:</b>			
Инфекция	Чести	Чести	Нечести
Пустули		Чести	Нечести
Херпес симплекс	Нечести		
Генитална кандидоза	Нечести		
Вагинит	Нечести		
Бактериална инфекция	Нечести		
Гъбична инфекция	Нечести		
Инфекция на горните дихателни пътища	Нечести		
Вулвит	Нечести		
Ринит			Нечести
Грип			Нечести
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система:</b>			
Лимфаденопатия	Нечести	Чести	Нечести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето:</b>			
Анорексия	Нечести		Чести
<b>Психични нарушения:</b>			
Безсъние	Нечести		
Депресия	Нечести		Нечести
Раздразнителност		Нечести	
<b>Нарушения на нервната система:</b>			
Главоболие	Чести		Чести
Парестезия	Нечести		
Замайване	Нечести		
Мигрена	Нечести		
Сомнолентност	Нечести		
<b>Нарушения на очите</b>			
Дразнене на конюнктивата			Нечести
Оток на клепача			Нечести
<b>Нарушения на ухото и лабиринта:</b>			
Шум в ушите	Нечести		
<b>Съдови нарушения:</b>			
Зачервяване	Нечести		
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</b>			
Фарингит	Нечести		
Ринит	Нечести		
Назална конгестия			Нечести
Фаринго-ларингеална болка			Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения:</b>			
Гадене	Чести	Нечести	Чести
Болка в корема	Нечести		
Диария	Нечести		Нечести
Повръщане	Нечести		
Нарушения на ректума	Нечести		
Ректални тенезми	Нечести		
Сухота в устата		Нечести	
<b>Нарушения на кожата и подкожната</b>			

<b>тъкан:</b>			
Сърбеж	Нечести		
Дерматит	Нечести	Нечести	
Фоликулит	Нечести		
Еритематозен обрив	Нечести		
Екзема	Нечести		
Обрив	Нечести		
Засилено потене	Нечести		
Уртикария	Нечести		
Актинична кератоza			Нечести
Еритема			Нечести
Оток на лицето			Нечести
Язва на кожата			Нечести
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</b>			
Миалгия	Чести		Чести
Артралгия	Нечести		Чести
Болка в гърба	Нечести	Чести	
Болка в крайниците			Нечести
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</b>			
Дизурия	Нечести		
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</b>			
Генитална болка при мъже	Нечести		
Нарушения на пениса	Нечести		
Диспареуния	Нечести		
Еректилна дисфункция	Нечести		
Утеровагинален пролапс	Нечести		
Вагинална болка	Нечести		
Атрофичен вагинит	Нечести		
Нарушения на вулвата	Нечести		
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</b>			
Сърбеж на мястото на приложение	Много чести	Много чести	Много чести
Болка на мястото на приложение	Много чести	Чести	Чести
Парене на мястото на приложение	Чести	Чести	Чести
Дразнене на мястото на приложение	Чести	Чести	Чести
Еритем на мястото на приложение		Чести	Чести
Реакция на мястото на приложение			Чести
Кървене на мястото на приложение		Чести	Нечести
Папули на мястото на приложение		Чести	Нечести
Парестезии на мястото на приложение		Чести	Нечести
Обрив на мястото на приложение		Чести	
Умора	Чести		Чести
Повишена температура	Нечести		Нечести
Грипоподобно заболяване	Нечести	Нечести	
Болка	Нечести		
Астения	Нечести		Нечести
Общо неразположение	Нечести		
Втрисане	Нечести		Нечести

Дерматит на мястото на приложение			Нечести
Секреция на мястото на приложение		Нечести	Нечести
Хиперестезия на мястото на приложение			Нечести
Възпаление на мястото на приложение		Нечести	
Оток на мястото на приложение		Нечести	Нечести
Образуване на струпеи на мястото на приложение		Нечести	Нечести
Белег на мястото на приложение			Нечести
Увреждане на кожата на мястото на приложение		Нечести	
Оток на мястото на приложение		Нечести	Нечести
Язва на мястото на приложение			Нечести
Везикули на мястото на приложение		Нечести	Нечести
Затопяне на мястото на приложение			Нечести
Летаргия		Нечести	
Дискомфорт			Нечести
Възпаление			Нечести

с) Често възникващи странични ефекти:

Външни генитални брадавици:

На изследователите при плацебо контролирани проучвания е възложено да оценят задължително отбелязваните в протокола клинични признаци (кожни реакции). Тези оценки на задължително отбелязваните в протокола клинични признаци показват, че локалните кожни реакции, в това число еритем (61%), ерозия (30%), ексфолиация/лющене/образуване на струпеи (23%) и оток (14%), са чести при тези плацебо контролирани клинични проучвания с имиквимод крем, прилаган три пъти седмично (вж точка 4.4). Локалните кожни реакции, като еритем, вероятно са последствие на фармакологичните ефекти на имиквимод крем.

При плацебо контролираните проучвания се съобщават и кожни реакции, отдалечени от мястото на приложение, предимно еритем (44%). Тези реакции са в участъци без брадавици, които може да са били в контакт с имиквимод крем. Повечето кожни реакции са леки до умерени по тежест и отзвучават в рамките на 2 седмици след спиране на лечението. В някои случаи, обаче, тези реакции са тежки, изискващи лечение и/или водещи до нетрудоспособност. В много редки случаи, тежките реакции в областта на уретралния меатус са довели до дизурия при жени (вж. точка 4.4).

Повърхностен базалноклетъчен карцином:

На изследователите при плацебо контролираните проучвания е възложено да оценят задължително отбелязваните в протокола клинични признаци (кожни реакции). Тези оценки на задължително отбелязваните в протокола клинични признаци показват, че тежкия еритем (31%), тежките ерозии (13%) и тежките струпеи и крусти (19%) са много чести при проучванията с имиквимод крем, прилаган 5 пъти седмично. Локалните кожни реакции, като еритем, вероятно са продължение на фармакологичните ефекти на имиквимод крем.

По време на лечението с имиквимод са наблюдавани кожни инфекции. Въпреки че не е имало сериозни последици, възможността за развитие на инфекция при нарушена кожа винаги трябва да се има предвид.

#### Актинична кератоза

При клинични проучвания с имиквимод крем 3 пъти седмично за 4 или 8 седмици, най-често възникващите реакции на мястото на приложение са сърбеж в таргетната зона (14%) и парене в таргетната зона (5%). Тежкят еритем (24%) и тежките струпеи и крусти (20%) са много чести. Локалните кожни реакции, като еритем, вероятно са продължение на фармакологичните ефекти на имиквимод крем. Вижте 4.2 и 4.4 за информацията относно периодите на почивка.

По време на лечението с имиквимод са наблюдавани кожни инфекции. Въпреки че не е имало сериозни последици, възможността за развитие на инфекция при нарушена кожа винаги трябва да се има предвид.

#### d) Странични реакции, които се отнасят за всички показания:

Получени са съобщения за локализирани хипопигментации и хиперпигментации след употребата на имиквимод крем. Информацията от контролните прегледи предполага, че тези промени в цвета на кожата могат да останат постоянни при някои пациенти. В резултат от проследяване на 162 пациенти 5 години след лечението на малки пБККи, леки хипопигментации се установяват при 37% от пациентите, а умерени хипопигментации при 6%. При 56% от пациентите не е установена хипопигментация. Няма съобщения за случаи на хиперпигментация.

Клиничните проучвания, които изследват употребата на имиквимод в лечението на актиничните кератози, показват 0,4% (5/1 214) честота на алоpecia на мястото на приложение или около него. Получени са постмаркетингови съобщения за съмнение за алоpecia, възникваща по време на лечението на повърхностни базалноклетъчни карциноми и външни генитални брадавици.

При клинични проучвания е наблюдавано намаляване на хемоглобина, на броя на белите кръвни клетки, на абсолютните неутрофили и тромбоцитите. При пациенти с нормален хематологичен резерв, това намаляване не се смята за клинично значимо. Пациенти с намален хематологичен резерв не са изследвани в клинични проучвания. От постмаркетинговия опит има съобщения за намаляване на хематологичните параметри, налагащо клинична намеса. Има постмаркетингови съобщения за повишени стойности на чернодробните ензими.

Получавани са редки съобщения за обостряне на автоимунни заболявания.

От клиничните проучвания има съобщения за кожни лекарствени реакции, отдалечени от мястото на приложение, в това число еритема мултиформе (по-малко от 1/1 000). Съобщаваните реакции от постмаркетинговия опит включват еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и кожен лупус еритематозус.

## **4.9 Предозиране**

Когато се прилага локално е малко вероятно системно предозиране с имиквимод крем поради минималната перкутанна абсорбция. Проучванията при зайци показват, че кожната летална доза е по-голяма от 5 g/kg. Продължителното кожно предозиране с имиквимод крем би могло да доведе до тежки кожни реакции.

Като последица от инцидентно поглъщане могат да се появят гадене, повръщане, главоболие, миалгия и треска след единична доза от 200 mg имиквимод, което отговаря на съдържанието на приблизително 16 сашета. Най-сериозният клиничен нежелан ефект, съобщен след многократни

перорални дози от  $\geq 200$  mg е хипотония, която отзвучава след перорално или интравенозно прилагане на течности.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства:

Фармакотерапевтична група: Химиотерапевтици за локална употреба, антивирусни: АТС код: D06BB10.

Имиквимод е имуномодулятор. Проучвания върху насищане на свързането предполагат, че отговарящите имунни клетки имат мембранен рецептор за имиквимод. Имиквимод не притежава директна антивирусна активност. При животински модели, имиквимод е ефективен срещу вирусни инфекции и действа като антитуморен агент, главно посредством индукция на интерферон алфа и други цитокини. Индукцията на интерферон алфа и други цитокини след приложение на имиквимод крем върху тъканта на генитални брадавици е доказана и при клинични проучвания.

Повишаването на системните нива на интерферон алфа и други цитокини след локално приложение на имиквимод е доказано във фармакокинетично проучване.

#### Външни генитални брадавици:

Клинична ефикасност

Резултатите от 3 основни проучвания фаза III за ефикасност показват, че лечението с имиквимод в продължение на шестнадесет седмици е значително по-ефективно от лечението с плацебо, измерено по пълното изчистване на третираните брадавици.

При 119 пациентки, лекувани с имиквимод, комбинираната степен на пълно изчистване е 60%, в сравнение с 20% при 105 пациентки, лекувани с плацебо (95% CI за разликата в процентите: 20% до 61% ,  $p < 0,001$ ). При пациентките на имиквимод, при които е постигнато пълно изчистване на брадавиците, медианното време на изчистване е 8 седмици.

При 157 пациенти мъже, лекувани с имиквимод, комбинираната степен на пълно изчистване е 23%, в сравнение с 5% при 161 пациенти, лекувани с плацебо (95% CI за разликата в процентите: 3% до 36% ,  $p < 0,001$ ). При пациентите на имиквимод, при които е постигнато пълно изчистване на брадавиците, медианното време на изчистване е 12 седмици.

#### Повърхностен базалноклетъчен карцином:

Клинична ефикасност:

Ефикасността на имиквимод, прилаган 5 пъти седмично за 6 седмици, е изследвана в две двойно-слепи, плацебо контролирани клинични проучвания. Прицелните тумори са хистологично доказани единични първични повърхностни базалноклетъчни карциноми с минимален размер от  $0,5 \text{ cm}^2$  и максимален диаметър 2 cm. Изключени са туморите, разположени в рамките на 1 cm от очите, носа, устата, ушите или линията на косата. При сборен анализ на тези две проучвания, хистологично изчистване е отбелязано при 82% (152/185) от пациентите. При включване и на клинична оценка, прецененото по тази съставна крайна точка изчистване е отбелязано при 75% (139/185) от пациентите. Тези резултати са статистически значими ( $p < 0,001$ ) при сравнение с групата на плацебо, съответно 3% (6/179) и 2% (3/179). Има значима връзка между интензивността на локалните кожни реакции (например

еритем), наблюдавани по време на периода на лечение, и пълното изчистване на базалноклетъчния карцином.

Петгодишните данни от дългосрочно, отворено, неконтролирано проучване показват, че приблизително 77.9% [95% CI (71.9%, 83.8%)] от всички пациенти, които са лекувани в началото на заболяването, са се изчистили клинично и са останали чисти 60 месеца.

#### Актинична кератоза:

Клинична ефикасност:

Ефикасността на имиквимод, прилаган 3 пъти седмично в един или два курса от 4 седмици, разделени от 4-седмичен период без лечение, е проучена в две двойно-слепи, плацебо контролирани клинични проучвания. Пациентите са имали клинично типични, видими, обособени лезии на АК, без хиперкератоза и без хипертрофия, върху голия участък на скалпа или лицето, в рамките на 25 cm<sup>2</sup> от мястото на приложение. Лекувани са 4-8 лезии на АК. Процентът на пълното изчистване (имиквимод минус плацебо) за комбинираните проучвания е 46,1% (CI 39,0%, 53,1%).

Едногодишните данни от две комбинирани обсервационни проучвания показват 27% честота на рецидивите (35/128 пациенти) при пациентите, които са били клинично чисти след един или два курса на лечение. Честотата на рецидивите при единичните лезии е 5,6% (41/737). Съответните честоти на рецидивите за плацебо са 47% (8/17 пациенти) и 7,5% (6/80 лезии). Прогресия до сквамозноклетъчен карцином (СКК) е съобщена при 1,6% (2/128 пациенти).

Няма данни за честотата на рецидивите и прогресирането на заболяването за период, по-дълъг от 1 година.

#### Педиатрични пациенти:

Одобрените показания: генитални брадавици, актинична кератоза и повърхностен базалноклетъчен карцином обикновено не се наблюдават при педиатричната популация и не са проучвани.

Aldara крем е оценен при четири рандомизирани, плацебо контролирани, двойно-слепи изпитвания при деца на възраст от 2 до 15 години с молускум контагиозум (имиквимод n=576, плацебо n=313). Тези изпитвания не са показали ефикасност на имиквимод при нито една от изследваните схеми на прилагане (3x/седмично за ≤ 16 седмици и 7x/седмично за ≤ 8 седмици).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Външни генитални брадавици, повърхностен базалноклетъчен карцином и актинични кератози:

По-малко от 0,9% от локално приложената единична доза радиомаркиран имиквимод се абсорбира през кожата при хора. Малкото количество от лекарството, абсорбирано в системното кръвообращение, се отделя веднага чрез урината и фекалиите при средно съотношение приблизително 3 към 1. След единични или многократни локални дози в серума не се откриват измерими нива (>5 ng/ml) на лекарството.

Системната експозиция (перкутанната пенетрация) се изчислява по намерения въглерод-14 от [14C] имиквимод в урината и фекалиите.

При приложение 3 пъти седмично за 16 седмици е наблюдавана минимална системна абсорбция на имиквимод 5% крем през кожата на 58 пациенти с актинична кератоза. При това проучване степента на перкутанната абсорбция не се променя значително между първата и последната дози. Пиковите серумни концентрации на лекарството в края на 16-та седмица са наблюдавани между 9-тия и 12-тия час и са, съответно, 0,1, 0,2, и 1,6 ng/ml при прилагане върху лицето (12,5

mg, 1 саше за еднократна употреба), скалпа (25 mg, 2 сашета) и ръцете от китката надолу/от китката до рамото (75 mg, 6 сашета). Повърхността на третирания участък не е проследена при групите на скалпа и ръцете от китката надолу/от китката до рамото. Не е наблюдавана пропорционалност на дозата. Изчислен е привидният полуживот, който е приблизително 10 пъти по-дълъг от 2-часовия полуживот, наблюдаван след подкожно приложение при предишно проучване, което предполага удължено задържане на лекарството в кожата. При тези пациенти на 16-та седмица в урината се открива по-малко от 0,6% от приложената доза.

#### Педиатрични пациенти:

Изследвани са фармакокинетичните свойства на имиквимод след еднократно и многократно локално приложение при педиатрични пациенти с молускум контагиозум (МК). Данните за системна експозиция показват, че степента на абсорбция на имиквимод след локално приложение върху МК кожни лезии при педиатрични пациенти на възраст между 6-12 години е ниска и сравнима с тази, наблюдавана при здрави възрастни и при възрастни с актинична кератоза или повърхностен базалноклетъчен карцином. При по-малки деца на възраст между 2-5 години абсорбцията определена въз основа на стойностите на  $C_{max}$ , е по-висока отколкото при възрастни.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Въз основа на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, мутагенност и тератогенност, неклиничните данни не показват особен риск за хора.

При четиримесечно проучване за кожна токсичност при плъхове са наблюдавани значително намаляване на телесното тегло и увеличение на слезката при 0,5 и 2,5 mg/kg; при четиримесечно проучване за кожна токсичност при мишки не са наблюдавани подобни ефекти. И при двата вида е наблюдавано локално кожно дразнене, особено при по-високи дози.

При двегодишно проучване за карциногенност при мишки, кожното приложение три дни седмично не е предизвикало развитието на тумори в мястото на приложението. Но заболяемостта от хепатоцелуларни тумори при третираните животни е по-голяма, отколкото при контролите. Не е известно по какъв механизъм става това, но тъй като при хората имиквимод има ниска системна абсорбция през кожата и не е мутагенен, вероятно рискът от системна експозиция е нисък. Освен това, при 2-годишно проучване за карциногенност при перорално приложение при плъхове не са наблюдавани тумори в определен участък.

Имиквимод крем е оценен в биоанализ за фотокарциногенност при мишки албиноси без козина, излагани на изкуствена слънчева ултравиолетова радиация (УВР). На животните е прилаган имиквимод крем три пъти седмично и са облъчвани 5 дни седмично за период от 40 седмици. Мишките са наблюдавани още 12 седмици или общо 52 седмици. Туморите са се появили по-рано и в по-голям брой в групата от мишки, при която е прилаган плацебо крема, в сравнение с контролната група, при ниска УВР. Не е известно какво значение има това за хората. Локалното приложение на имиквимод крем в каквато и да е доза не води до нарастване на туморите, в сравнение с групата на плацебо крем.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

изостеаринова киселина  
бензилов алкохол  
цетилов алкохол  
стеарилов алкохол  
бял мек парафин  
полисорбат 60

сорбитанов стеарат  
глицерол  
метил хидроксибензоат (E218)  
пропил хидроксибензоат (E216)  
ксантанова гума  
пречистена вода.

## **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

## **6.3 Срок на годност**

2 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява при температура над 25°C.  
Веднъж отворени, сашетата не трябва да се използват повторно.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кутии с 12 или 24 сашета за еднократна употреба от полиестер/алуминиево фолио, съдържащи 250 mg крем. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Meda AB  
Pipers väg 2A  
170 73 Solna  
Швеция

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/080/001-002

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото разрешение: 18/09/1998  
Подновяване на разрешението: 03/09/2008

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,  
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**А. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

3M Health Care Limited, Derby Road, Loughborough, Leicester, LE11 5SF, Великобритания.

**В УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

## **ПРИЛОЖЕНИЕ III**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aldara 5% крем  
имиквимод

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А**

Всяко саше съдържа 12,5 mg имиквимод в 250 mg крем (5 %).  
100 mg крем съдържат 5 mg имиквимод

**3. СПИСЪК С ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: изостеаринова киселина, бензилов алкохол, цетилов алкохол, стеарилов алкохол, бял мек парафин, полисорбат 60, сорбитанов стеарат, глицерол, метил хидроксibenзоат (E218), пропил хидроксibenзоат (E216), ксантанова гума, пречистена вода.

За допълнителна информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Крем  
12 сашета. Всяко саше съдържа 250 mg крем.  
24 сашета. Всяко саше съдържа 250 mg крем.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За прилагане върху кожата

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Само за еднократна употреба. След употреба изхвърлете останалия в опаковката крем.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Meda AB  
Box 906  
170 09 Solna  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/98/080/001  
EU/1/98/080/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aldara

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ  
ОПАКОВКИ  
ТЕКСТ ВЪРХУ САШЕТО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Aldara 5% крем  
Имиквимод  
За прилагане върху кожата

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

250 mg крем

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

### Aldara 5% крем (Имиквимод) Imiquimod

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство.,**

- Запазете тази листовката. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

#### **В тази листовка:**

1. Какво представлява Aldara крем и за какво се използва
2. Преди използвате Aldara крем
3. Как да използвате Aldara крем
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Aldara крем
6. Допълнителна информация

#### **Aldara 5% крем Imiquimod (Имиквимод)**

### **1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ALDARA КРЕМ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА**

Aldara крем може да се използва при три различни заболявания. Вашият лекар може да предпише Aldara крем за лечението на:

- Брадавици (condylomata acuminata) по повърхността на гениталиите (половите органи) и около ануса (края на правото черво).

- Повърхностен базалноклетъчен карцином.

Това е честа, бавно нарастваща форма на кожен рак с много малка вероятност за разпространение към другите части на тялото. Той обикновено се появява при хора в средна и напреднала възраст, особено при тези със светла кожа, и се причинява от прекомерно излагане на слънце. Ако остане нелекуван, базалноклетъчният карцином може да доведе до обезобразяване, особено на лицето – поради това ранното разпознаване и лечение са важни.

- Актинична кератоза

Актиничните кератози са груби участъци от кожата, срещащи се при хора, които през живота си са се излагали много на слънце. Някои са с цвета на кожата, други са сивкави, розови, червени или кафяви. Те могат да бъдат плоски и люспести, или изпъкнали, грапави, твърди и подобни на брадавици. Aldara трябва да се използва само при плоски актинични кератози по лицето и скалпа при пациенти със здрава имунна система, когато Вашият лекар е решил, че Aldara е най- подходящото лекарство за Вас .

Aldara крем помага на имунната Ви система да произвежда естествени вещества, които подпомагат борбата с базалноклетъчния карцином, актиничната кератоза или вирусите, които причиняват брадавиците.

## 2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ALDARA КРЕМ

### Не използвайте Aldara крем:

- Ако сте алергични към имиквимод (активното вещество) или към някоя от останалите съставки на крема.

### Обърнете специално внимание при употребата на Aldara крем:

- Ако някога сте използвали Aldara крем или други подобни препарати, информирайте Вашия лекар преди да започнете лечението.
- Информирайте Вашия лекар, ако имате проблеми с имунната система.
- Не използвайте Aldara крем, докато мястото за третиране не заздравее след предишно приложение на лекарство или хирургично лечение.
- Избягвайте контакт с очите, устните и ноздрите. При случаен контакт, отстранете крема, като го изплакнете с вода.
- Не прилагайте крема вътрешно.
- Не използвайте повече крем, отколкото е препоръчал Вашия лекар.
- След като сте приложили Aldara крем, не покривайте третирания участък с бинтове или други превръзки.
- Ако започнете да усещате твърде голямо неудобство на мястото на приложение, измийте крема с мек сапун и вода. Веднага след като проблемът отзвучи, можете да започнете да прилагате крема отново.
- Кажете на Вашия лекар, ако имате отклонения в кръвната картина.

Поради начина на действие на Aldara е възможно кремът да влоши съществуващо възпаление на мястото на приложение.

- Ако провеждате лечение за генитални брадавици, следвайте тези допълнителни предпазни мерки:

Мъжете с брадавици под препуциума всеки ден трябва да издърпват назад препуциума и да измиват участъка под него. Ако не се измива ежедневно, има по-голяма вероятност в препуциума да се появят признаци на напрежение, подуване и протриване на кожата, което да доведе до затруднено издърпване обратно в нормалното му положение. Ако се появят такива симптоми, спрете веднага лечението и се свържете с Вашия лекар.

Ако имате отворени наранявания: не започвайте да използвате Aldara крем, докато нараняванията не заздравеят.

Ако имате вътрешни брадавици: не прилагайте Aldara крем в уретрата (отвора, през който минава урината), вагината (родилния канал), шийката (вътрешен женски орган) или вътре в ануса (в правото черво).

Не провеждайте повече от един курс на лечение с това лекарство, ако имате проблеми с имунната система в резултат на заболяване или поради лекарствата, които вече приемате. Ако смятате, че това се отнася за Вас се посъветвайте с Вашия лекар. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте HIV позитивни, тъй като Aldara крем не е показал същата ефективност при HIV позитивни пациенти. Ако решите да имате полови контакти, докато все още имате брадавици, прилагайте Aldara крем след, а не преди полов акт. Aldara крем може да отслаби кондомите и диафрагмите, поради това кремът не трябва да остава по време на половия акт. Помнете, че Aldara крем не предпазва срещу предаването на HIV или други заболявания, предавани по полов път.

- Ако провеждате лечение за базалноклетъчен карцином или актинична кератоза, следвайте тези допълнителни предпазни мерки:

- По време на лечението с Aldara крем не използвайте соларни лампи и легла, и избягвайте колкото е възможно повече слънчевата светлина. Когато сте навън, носете защитно облекло и шапки с широка периферия.

По време на лечението с Aldara крем и докато заздравее, има вероятност мястото на приложение да изглежда значително по-различно от нормалната кожа.

#### **Прием на други лекарства:**

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Не са известни лекарства, които да са несъвместими с Aldara крем.

#### **Бременност и кърмене:**

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Трябва да информирате Вашия лекар, ако сте бременна или възнамерявате да забременеете. Вашият лекар ще обсъди рисковете и ползите от употребата на Aldara крем по време на бременността. Проучвания при животни не са показали директни или индиректни вредни ефекти при бременност.

Не кърмете детето си по време на лечението с Aldara крем, тъй като не е известно дали имиквимод се отделя в човешкото мляко.

#### **Важна информация относно някои от съставките на Aldara крем:**

Метил хидроксибензоатът (E218) и пропил хидроксибензоатът (E216) могат да причинят алергични реакции (възможно е да са от забавен тип). Цетиловият и стеариловият алкохол могат да причинят локални кожни реакции (например контактен дерматит).

### **3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ALDARA КРЕМ**

Винаги използвайте Aldara крем точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Измивайте ръцете си внимателно преди и след нанасяне на крема. След като сте приложили Aldara крем, не покривайте третирания участък с бинтове или други превръзки.

Отваряйте ново саше всеки път, когато използвате крема. Изхвърляйте останалия крем в сашето след употреба. Не пазете отвореното саше за употреба на следваща дата.

Честотата и продължителността на лечението са различни за гениталните брадавици, базалноклетъчния карцином и актиничната кератоза (вижте специфичните инструкции за всяко показание).



● **Ако провеждате лечение за генитални брадавици:**

Инструкции за приложение – (понеделник, сряда и петък)

1. Преди да си легнете, измийте ръцете си и мястото на приложение с мек сапун и вода. Подсушете старателно.
2. Отворете ново саше и изстискайте от крема върху края на пръста си.
3. Намажете чистия, подсушен участък с брадавици с тънък слой Aldara крем и втривайте леко в кожата, докато кремът попие.
4. След нанасянето на крема, изхвърлете отвореното саше и измийте ръцете си със сапун и вода.
5. Оставете Aldara крем върху брадавиците в продължение на 6 до 10 часа. През това време не вземайте душ или вана.
6. След 6 до 10 часа измийте мястото, където е приложен Aldara крем, с мек сапун и вода.

Прилагайте Aldara крем 3 пъти седмично. Например, прилагайте крема в понеделник, сряда и петък. Едно саше съдържа достатъчно крем за да покрие участък с брадавици от 20 cm<sup>2</sup> (приблизително 3 квадратни инча).

Мъжете с брадавици под препуциума всеки ден трябва да издърпват препуциума назад и да измиват участъка под него (вижте точка 2 “Отделете специално внимание на Aldara крем:”)

Продължете да използвате Aldara крем според инструкциите, докато брадавиците изчезнат напълно (половината от жените, които се изчистват, го постигат в рамките на 8 седмици, половината от мъжете, които се изчистват, го постигат в рамките на 12 седмици, но при някои пациенти брадавиците могат да се изчистят още през първите 4 седмици).

Не използвайте Aldara крем повече от 16 седмици в лечението на всеки епизод от брадавици.

Ако имате впечатлението, че ефектът от Aldara крем е твърде силен или твърде слаб, кажете на Вашия лекар или фармацевт.

● **Ако провеждате лечение за базалноклетъчен карцином:**

Инструкции за приложение – (понеделник, вторник, сряда, четвъртък и петък)

1. Преди да си легнете, измийте ръцете си и мястото на приложение с мек сапун и вода. Подсушете старателно.
2. Отворете ново саше и изстискайте от крема върху края на пръста си.
3. Намажете засегнатия участък и 1 cm около него с Aldara крем. Втривайте леко в кожата, докато кремът попие.
4. След нанасянето на крема, изхвърлете отвореното саше. Измийте ръцете си със сапун и вода.
5. Оставете Aldara крем върху кожата в продължение на около 8 часа. През това време не си вземайте душ или вана.
6. След около 8 часа измийте мястото, където е приложен Aldara крем, с мек сапун и вода.

Използвайте достатъчно Aldara крем, за да покриете мястото на приложение и 1 cm около него всеки ден в продължение на 5 последователни дни всяка седмица за период от 6 седмици. Например, използвайте крема от понеделник до петък. Не използвайте крема в събота и неделя.

● **Ако провеждате лечение за актинична кератоза**

Инструкции за приложение – (понеделник, сряда и петък)

1. Преди да си легнете, измийте ръцете си и мястото на приложение с мек сапун и вода. Подсушете старателно.
2. Отворете ново саше и изстискайте от крема върху края на пръста си.
3. Намажете с крема засегнатия участък. Втривайте леко в кожата, докато кремът попие.
4. След нанасянето на крема, изхвърлете отвореното саше. Измийте ръцете си със сапун и вода.

5. Оставете Aldara крем върху кожата в продължение на около 8 часа. През това време не си вземайте душ или вана.
6. След около 8 часа измийте мястото, където е приложен Aldara крем, с мек сапун и вода.

Прилагайте Aldara крем 3 пъти седмично. Например, прилагайте крема в понеделник, сряда и петък. Едно саше съдържа достатъчно крем за да покрие участък от 25 cm<sup>2</sup>. Лечението продължава четири седмици. Четири седмици след приключването на това първо лечение, лекарят ще прегледа кожата Ви. Ако не всички увредени участъци са изчезнали, може да се наложи допълнително четириседмично лечение.

#### **Ако сте приложили повече от необходимата доза Aldara крем:**

Измийте крема с мек сапун и вода. Когато кожната реакция отзвучи, можете да продължите лечението.

Ако случайно погълнете Aldara крем, моля свържете се с Вашия лекар.

#### **Ако сте пропуснали да приложите Aldara крем:**

Ако пропуснете доза, нанесете крема веднага щом се сетите и след това продължете по обичайната схема. Не използвайте крема повече от веднъж дневно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва:

- Много чести нежелани реакции (които могат да се проявят при повече от 1 на 10 пациенти)
- Чести нежелани реакции (които могат да се проявят при по-малко от 1 на 10 пациенти)
- Нечести нежелани реакции (които могат да се проявят при по-малко от 1 на 100 пациенти)
- Редки нежелани реакции (които могат да се проявят при по-малко от 1 от 1 000 пациенти)
- Много редки нежелани реакции (които могат да се проявят при по-малко от 1 от 10 000 пациенти)

Както всички лекарства, Aldara крем може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщете на Вашия лекар или фармацевт, колкото е възможно по-скоро, ако се почувствате недобре, докато използвате Aldara крем.

Някои пациенти получават промяна в цвета на кожата в участъка, където се прилага Aldara крем. Въпреки че тези промени имат склонност да отзвучават с времето, при някои пациенти могат да останат постоянни.

Ако кожата Ви реагира зле при употребата на Aldara крем, спрете да нанасяте крема, измийте мястото с мек сапун и вода и се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

При някои индивиди се отбелязва намаляване на броя на кръвните клетки. Намаляването на броя на кръвните клетки може да Ви направи по-податливи на инфекции, да улесни посиняването при контузии или да причини умора. Ако забележите някои от тези симптоми, съобщете на Вашия лекар.

Рядко се съобщават сериозни кожни реакции. Ако получите кожни увреждания или петна върху кожата, които започват като малки червени участъци и прогресират до вид, подобен на малки мишени, с възможни симптоми като сърбеж, треска, общо неразположение, болезнени стави, зрителни проблеми, парене, болка или сърбеж в очите и разраняване в устата, спрете да използвате Aldara крем и веднага съобщете на Вашия лекар.

Малък брой пациенти получават косопад на мястото на приложение или в околната област. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

● Ако провеждате лечение за генитални брадавици:

Много от нежеланите ефекти на Aldara крем се дължат на неговото локално действие върху кожата.

**Много честите** ефекти включват зачервяване (61% от пациентите), протриване на кожата (30% от пациентите), лющене и подуване. Може да се появят и втвърдяване под кожата, малки отворени наранявания, крусти, които се образуват при заздравяването, а също и малки мехурчета под кожата. Може да усещате и сърбеж (32% от пациентите), чувство за парене (26% от пациентите) или болка на местата, където сте прилагали Aldara крем (8% от пациентите). Повечето от тези кожни реакции са леки и кожата ще се върне към нормалното си състояние в рамките на около 2 седмици след спирането на лечението.

**Често** някои пациенти (4% или по-малко) получават главоболие, нечесто треска и грипоподобни симптоми като болки в ставите и мускулите; пролапс на матката; болка при полово сношение при жени; затруднена ерекция; засилена потене; гадене; стомашно-чревни симптоми; пищене в ушите; зачервяване; уморяемост; замайване; мигрена; изтръпване; безсъние; депресия; загуба на апетит; подути жлези; бактериални, вирусни и гъбични инфекции (например, херпес симплекс); вагинални инфекции, включително кандидоза; кашлица и хрема със зачервено гърло.

**Много рядко** възникват тежки и болезнени реакции, особено когато се използва повече крем, отколкото е препоръчано. Болезнените кожни реакции на входа на вагината много рядко затрудняват преминаването на урината при някои жени. Ако това се случи, трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

● Ако провеждате лечение за базалноклетъчен карцином:

Много от нежеланите ефекти на Aldara крем се дължат на неговото локално действие върху кожата. Локалните кожни реакции могат да бъдат знак, че лекарството действа както трябва.

**Много често** третираната кожа може леко да сърби.

**Честите** ефекти включват: изтръпване, малки подути участъци по кожата, болка, парене, дразнене, кървене, зачервяване или обрив.

Ако кожната реакция започне да създава твърде голямо неудобство по време на лечението, разговаряйте с Вашия лекар. Той/тя може да Ви посъветва да спрете да използвате Aldara крем за няколко дни (т.е., да направите кратка почивка от лечението).

Ако има гной (секрет) или други признаци на инфекция, обсъдете това с Вашия лекар. Освен реакциите на кожата, другите чести ефекти включват подути жлези и болка в гърба.

**Нечесто** при някои пациенти се появяват промени на мястото на приложението (секреция, възпаление, подуване, лющене, увреждане на кожата, мехури, дерматит) или раздразнителност, гадене, сухота в устата, грипоподобни симптоми и уморяемост.

● Ако провеждате лечение за актинична кератоза:

Много от нежеланите ефекти на Aldara крем се дължат на неговото локално действие върху кожата. Локалните кожни реакции могат да бъдат знак, че лекарството действа както трябва.

**Много често** третираната кожа може да леко да сърби.

**Честите** ефекти включват болка, парене, дразнене или зачервяване.

Ако кожната реакция започне да създава твърде голямо неудобство по време на лечението, разговаряйте с Вашия лекар. Той/тя може да Ви посъветва да спрете да използвате Aldara крем за няколко дни (т.е., да направите кратка почивка от лечението). Ако има гной (секрет) или други признаци за инфекция, обсъдете това с Вашия лекар. Освен реакциите на кожата, другите чести ефекти включват главоболие, анорексия, гадене, болки в мускулите, болки в ставите и уморемост.

**Нечесто** при някои пациенти се появяват промени на мястото на приложението (кървене, възпаление, секреция, чувствителност, подуване, малки подути участъци по кожата, изтръпване, лющене, образуване на белег, разязвяване или усещане за затопляне или дискомфорт) или възпаление на лигавицата на носа, запушен нос, грип или грипоподобни симптоми, депресия, дразнене на очите, подуване на клепачите, болка в гърлото, диария, актинична кератоза, зачервяване, подуване на лицето, язви, болка в крайниците, повишена температура, слабост или втрисане.

## **5. СЪХРАНЕНИЕ НА ALDARA КРЕМ**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 25°C.

Да не се използва след изтичане срока на годност, отбелязан върху етикета.

Веднъж отворени, сашетата не трябва да бъдат използвани повторно.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ**

### **Какво съдържа Aldara**

- Активното вещество е имиквимод. Всяко саше съдържа 250 mg крем (100 mg крем съдържат 5 mg имиквимод).
- Другите съставки са изостеаринова киселина, бензилов алкохол, цетилов алкохол, стеарилов алкохол, бял мек парафин, полисорбат 60, сорбитанов стеарат, глицерол, метил хидроксibenзоат (E218), пропилен хидроксibenзоат (E216), ксантанова гума, пречистена вода.

### **Как изглежда Aldara и какво съдържа опаковката**

- Всяко саше с Aldara 5% крем съдържа 250 mg бял до светложълт крем.
- Всяка кутия съдържа 12 или 24 сашета за еднократна употреба от полиестер/алуминиево фолио. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:**

Meda AB  
Box 906  
170 09 Solna  
Швеция

### **ПРОИЗВОДИТЕЛ:**

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

**België/Belgique/Belgien**

Meda Pharma S.A./N.V.  
Chaussée de la Hulpe 166  
Terhulpesteenweg  
1170 Brussels  
Tél/Tel: +32 (0)2 5 04 08 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Meda Pharma S.A./N.V.  
Chaussée de la Hulpe 166  
Terhulpesteenweg  
B-1170 Brussels  
Belgique / Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 5 04 08 11

**България**

Екофарм ЕООД  
Бул. Черни връх 14; бл.3.  
1421 София  
Тел.: + 359 2 950 44 10

**Magyarország**

MEDA PHARMA Hungary Kereskedelmi Kft.  
1139 Budapest  
Váci ut 91  
Tel: +36 1 236 3410

**Česká republika**

MEDA Pharma s.r.o.  
Kodaňská 1441 / 46  
100 10 Praha 10  
Tel: +420 234 064 203

**Malta**

Joseph Cassar Ltd.  
48 Mill Street  
Qormi  
Qrm 03  
Tel: +356 21 470090

**Danmark**

Meda AS  
Solvang 8  
3450 Allerød  
Tlf: +45 44 52 88 88

**Nederland**

MEDA Pharma B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen  
Tel: +31 (0)20 751 65 00

**Deutschland**

MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstraße 1  
61352 Bad Homburg  
Tel: +49 (0) 6172 888 01

**Norge**

Meda A/S  
Askerveien 61  
1384 Asker  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Narva mnt. 11D  
EE10151 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Österreich**

MEDA Pharma GmbH  
Guglgasse 15  
1110 Wien  
Tel: + 43 (0)1 86 390 0

**Ελλάδα**

MEDA Pharmaceuticals A.E.  
Ευρυτανίας, 3  
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική  
Τηλ: +30 210 6 77 5690

**Polska**

Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.  
Al. Jana Pawla II/15  
00-828 Warszawa  
Tel: +48 22 697 7100

**España**

Meda Pharma S.A.U.

**Portugal**

MEDA Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A.



Avenida de Castilla, 2  
Parque Empresarial San Fernando  
Edificio Berlín  
28830 San Fernando de Henares (Madrid)  
Tel: +34 91 669 93 00

#### **France**

MEDA Pharma  
25 Bd de l'Amiral Bruix  
F-75016 PARIS  
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

#### **Ireland**

Meda Pharma  
Office 10  
Dunboyne Business Park  
Dunboyne  
Co Meath  
Tel: +353 1 802 66 24

#### **Ísland**

Meda AB  
Box 906  
170 09 Solna  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 630 1900

#### **Italia**

Meda Pharma S.p.A.  
Viale Brenta, 18  
20139 Milano  
Tel: +39 02 57 416 1

#### **Κύπρος**

Χρ.Γ. Παπαλοΐζου Λτδ  
Λεωφ. Ακροπόλεως 25,  
2006 Λευκωσία  
Τηλ. +357 22 49 03 05

#### **Latvija**

Meda Pharma SIA  
Ojāra Vācieša iela 13  
LV-1004 Rīga  
Tāl: +371 7 805 140

#### **Lietuva**

Meda Pharma SIA  
Veiverių g. 134  
LT-46352 Kaunas  
Tel. + 370 37330509

Rua do Centro Cultural, 13  
1749-066 Lisboa  
Tel: +351 21 842 0300

#### **România**

SODIMED SRL  
B-dul Timișoara, nr. 100G, sector 6  
București  
Tel.: + 40 (0) 21 408 63 34

#### **Slovenija**

Veldos d.o.o.  
Germova 3  
8000 Novo Mesto  
Tel: +386 (0)7 33 80 420

#### **Slovenská republika**

MEDA Pharma spol. s. r.o.  
Trnavská cesta 50  
821 02 Bratislava  
Tel: +421 2 4914 0172

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

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

#### **United Kingdom**

Meda Pharmaceuticals Ltd.  
Skyway House  
Parsonage Road  
Takeley  
Bishop's Stortford  
CM22 6PU  
Tel.: + 44 845 460 0000

**Дата на последно одобрение на листовката (мм/гггг)**