

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ALDARA 5% krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka vrečka vsebuje 12,5 mg imikvimoda v 250 mg kreme (5%).
Za pomožne snovi glejte 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Krema
Bela do rahlo rumena krema.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Imikvimod kremo uporabljamo za topično zdravljenje zunanjih bradavic na spolovilu in v okolici zadnjične odprtine (condylomata acuminata) in majhnih površinskih karcinomov bazalnih celic (sBCCs) pri odraslih bolnikih.

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 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.

Površinski karcinom bazalnih celic pri odraslih bolnikih:

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

Način uporabe:

Zunanje genitalne bradavice:

Imikvimod kremo nanesemo v tankem sloju na čisto področje z bradavicami in jo vtiramo dokler se krema ne vpije. Kremo 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 proti imikvimod kremi povzroči prekomerno nelagodje bolnika ali če se na področju zdravljenja razvije okužba. V tem zadnjem primeru je potrebno ustrezno ukrepati.

4.3 Kontraindikacije

Imikvimod krema je kontraindicirana pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za imikvimod ali katerokoli pomožno snov v kremi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zunanje genitalne bradavice in površinski karcinom bazalnih celic:

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.

Nošenje tesnih obvez med zdravljenjem z imikvimod kremo ni priporočljivo.

Pomožne snovi metilhidroksibenzoat, propilhidroksibenzoat, cetilni alkohol in stearilni alkohol lahko povzročijo preobčutljivostne reakcije.

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.

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 kožice zajema manj kot 100 bolnikov. V študijah, kjer se dnevna higiena kožice 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 kožice penisa. Zgodnji znaki strikture so lahko lokalne reakcije na koži (npr. erozija, ulceracija, oteklina, otrdlina) ali čedalje težje premikanje kožice. 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 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 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.

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

Ker podatki o dolgotrajnih stopnjah očiščena več kot 36 mesecev po zdravljenju trenutno niso na voljo, je potrebno za sBCC preveriti druge primerne načine 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 cm²) manj verjetno, da se odzovejo na zdravljenje z imikvimodom.

Površino zdravljenega področja kože je potrebno zaščiti pred izpostavitvijo soncu.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili, vključno z imunosupresivnimi zdravili, ni bilo preučeno. 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 Nosečnost in dojenje

V študijah teratogenosti na živalih (podgane in kunci) in vpliva na sposobnost razmnoževanja (podgane), niso bili opaženi niti teratogeni niti embriofetotoksični učinki (glejte poglavje 5.3). Če takšnih učinkov ni moč opaziti pri živalih, se ti učinki pri ljudeh običajno smatrajo kot malo verjetni. Zgodovinsko gledano, so bila zdravila, ki so povzročila deformacije pri ljudeh, teratogena v dobro zasnovanih študijah na dveh živalskih vrstah. Na voljo so podatki o omejenem številu nosečnosti, vendar iz teh podatkov ni možno izpeljati splošnega zaključka. Pri predpisovanju nosečnicam je potrebna previdnost.

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 s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Na podlagi neželenih učinkov navedenih v poglavju 4.8, ni verjetno, da bi zdravljenje kakor koli vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

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 imikvimod.

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 prejeli 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.

b) Navedba neželenih učinkov v preglednici:

Pogostnost je definirana z izrazi "zelo pogosti" (več kot 10%), "pogosti" (od 1% do 10%), "občasni" (od 0,1% do 1%). Redkejših pogostnosti v kliničnih preskušanjih tukaj ne navajamo.

	<u>Zunanje genitalne bradavice (3x tedensko/16 tednov) N = 2292</u>	<u>Površinski karcinom bazalnih celic (5x tedensko, 6 tednov) N = 185</u>
<u>Infekcijske in parazitske bolezni:</u>		
Okužba	pogosti	pogosti
Herpes simpleks	občasni	
Genitalna kandidaza	občasni	
Vaginitis	občasni	
Bakterijska okužba	občasni	
Okužba z glivami	občasni	
Okužba zgornjih dihal	občasni	
Vulvitis	občasni	
Pustule		pogosti
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</u>		
Limfadenopatija	občasni	pogosti
<u>Presnovne in prehranske motnje:</u>		
Anoreksija	občasni	
<u>Psihiatrične motnje:</u>		
Nespečnost	občasni	
Depresija	občasni	
Razdraženost		občasni
<u>Bolezni živčevja:</u>		
Glavobol	pogosti	
Parestezija	občasni	
Omotičnost	občasni	
Migrena	občasni	
Somnolenca	občasni	
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:</u>		
Tinitus	občasni	
<u>Žilne bolezni:</u>		
Rdečica	občasni	
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</u>		
Faringitis	občasni	
Rinitis	občasni	
<u>Bolezni prebavil:</u>		
Slabost	pogosti	občasni
Bolečine v trebuhu	občasni	
Driska	občasni	
Bruhanje	občasni	

Rektalne motnje	občasni	
Rektalni tenezem	občasni	
Izsušena usta		občasni
<u>Bolezni kože in podkožja:</u>		
Pruritus	občasni	
Dermatitis	občasni	občasni
Folikulitis	občasni	
Eritmatozen izpuščaj	občasni	
Ekcem	občasni	
Izpuščaj	občasni	
Povečano potenje	občasni	
Urtikarija	občasni	
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</u>		
Mialgija	pogosti	
Artralgija	občasni	
Bolečine v križu	občasni	pogosti
<u>Bolezni sečil:</u>		
Dizurija	občasni	
<u>Motnje reprodukcije in dojk:</u>		
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	
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</u>		
Pruritus na mestu aplikacije	zelo pogosti	zelo pogosti
Bolečina na mestu aplikacije	zelo pogosti	pogosti
Pekoč občutek na mestu aplikacije	pogosti	pogosti
Draženje na mestu aplikacije	pogosti	pogosti
Utrujenost	pogosti	
Povišana telesna temperatura	občasni	
Bolezen podobna gripi	občasni	občasni
Bolečine	občasni	
Astenija	občasni	
Slabost	občasni	
Otrplost	občasni	
Krvavitev na mestu aplikacije		pogosti
Izcedek na mestu aplikacije		občasni
Eritem na mestu aplikacije		pogosti
Vnetje na mestu aplikacije		občasni
Edem na mestu aplikacije		občasni
Papule na mestu aplikacije		pogosti
Parestezija na mestu aplikacije		pogosti
Izpuščaj na mestu aplikacije		pogosti
Tvorba krast na mestu aplikacije		občasni
Razpokanje kože na mestu aplikacije		občasni
Vezikli na mestu aplikacije		občasni

Otekanje na mestu aplikacije		občasni
Letargija		občasni

c) Pogostejši neželeni dogodki:

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 nanešena trikrat tedensko (glejte poglavje 4.4 za dodatne podatke). 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 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 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 opazilikožne infekcije. Čeprav ni prišlo do resnih posledic, se je vedno potrebno zavedati možnosti okužbe razpokane oz. poškodovane kože.

d) Neželeni dogodki relevantni za vse indikacije:

Poročali so tudi o lokalni hipopigmentaciji in hiperpigmentaciji po uporabi imikvimod kreme. Spremljanje podatkov nakazuje, da so te spremembe barve kože pri nekaterih bolnikih lahko trajne.

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.

Redko so poročali o poslabšanju avtoimunskih obolenj.

4.9 Preveliko odmerjanje

Če imikvimod krema daje topično, 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 dogodek 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

Zunanje genitalne bradavice in površinski karcinom bazalnih celic:

Farmakoterapevtska skupina: Kemoterapevtiki za lokalno zdravljenje, Protivirusna zdravila
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 16 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 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 treh letih so analizirali rezultate dolgotrajne odprte nekontrolirane študije. Ocenjujejo, da so pri 80,5% [95-% IZ (74,5%, 85,6%)] bolnikov, ki so prejeli zdravilo na začetku, klinični znaki bolezni izginili in 36 mesecev ni prišlo do njihovega povratka. Podatki o povratku bolezni po več kot 36 mesecih še niso na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zunanje genitalne bradavice in površinski karcinom bazalnih celic:

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 imikvimod 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 dvourna 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.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični 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 teže 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 rakotvornosti 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 rakotvornost pri podganah peroralno.

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. Topično nanašanje imikvimod kreme v primerjavi s skupino z nosilcem kreme v nobenem odmerku ni pospešilo tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

stearinska kislina
benzilalkohol

cetilalkohol
stearilalkohol
beli vazelin
polisorbat 60
sorbitan stearat
glicerol
metilparahidroksibenzoat
propilparahidroksibenzoat
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

Škatlice po 12 vrečk za enkratno uporabo iz poliesterske/aluminijske folije, vsaka vsebuje 250 mg kreme.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Laboratoires 3M Santé
Boulevard de l'Oise
F-95029 Cergy Pontoise Cedex
Francija

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

EU/1/98/080/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve: 18/09/1998
Podaljšanja dovoljenja za promet: 18/09/2003

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IZDELOVALEC IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

3M Health Care Limited
Derby Road, Loughborough, Leicester, LE11 0SF, Velika Britanija.

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **DRUGI POGOJI**

Imetnik tega dovoljenja za promet z zdravilom mora obvestiti Evropsko Komisijo o načrtu trženja za zdravilo, odobreno s to odločbo.

PSUR: Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo še naprej predlagal letna periodična poročila o varnosti zdravila (PSUR - Periodic Safety Update Reports).

DODATEK 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

100 mg kreme vsebuje 5 mg imikvimoda

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: stearinska kislina, benzilalkohol, cetilalkohol, stearylalkohol, beli vazrlin, polisorbitat 60, sorbitan stearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, ksantanski gumi, prečiščena voda.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Krema
12 vrečk. Vsaka vsebuje 250 mg kreme.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za zunanjo uporabo

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. Zavržite 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

Laboratoires 3M Santé
Boulevard de l'Oise
F-95029 Cergy Pontoise Cedex
Francija

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

EU/1/98/080/001

13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

Navedba smiselno ni potrebna.

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

BESEDILO NA VREČKI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Aldara 5% krema
imikvimod

2. POSTOPEK UPORABE

Samo za zunanjo uporabo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

250 mg kreme

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- 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.

Navodilo vsebuje:

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. Dodatne informacije

Aldara 5% krema imikvimod

- Zdravilna učinkovina je imikvimod. Vsaka vrečka vsebuje 250 mg kreme (100 mg kreme vsebuje 5 mg imikvimoda).
- Pomožne snovi so stearinska kislina, benzilalkohol, cetilalkohol, stearilalkohol, beli vazelin, polisorbitat 60, sorbitan stearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, ksantanski gumi, prečiščena voda.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Laboratoires 3M Santé,
Boulevard de l'Oise
F-95029 Cergy Pontoise Cedex
FRANCIJA

Izdelovalec:

3M Health Care Limited
Derby Road
Loughborough
Leicestershire
LE11 0SF
Velika Britanija

1. KAJ JE KREMA ALDARA IN ZA KAJ JO UPORABLJAMO

Vsaka vrečka Aldara 5% kreme vsebuje 250 mg bele do rahlo rumene kreme. Vsaki škatlici je 12 vrečk za enkratno uporabo iz poliesterske/aluminijske folije.

Krema Aldara se lahko uporablja za dve različni stanji. Zdravnik vam je lahko predpisal kremo Aldara za zdravljenje:

- a) bradavic (condylomata acuminata) na površini spolovila ali v okolici zadnjične odprtine (anusa) ali
- b) površinskega karcinoma bazalnih celic.

Krema Aldara sodeluje z imunskim sistemom vašega telesa pri proizvodnji naravnih snovi, ki se borijo proti karcinomu bazalnih celic ali virusu, ki je pri vas povzročil bradavice.

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.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI KREMO ALDARA

Ne uporabljajte kreme Aldara:

- če ste preobčutljivi za (alergični na) imikvimod ali katerokoli sestavino kreme.

Bodite posebno pozorni pri uporabi kreme Aldara:

Kakšne previdnostne ukrepe morate upoštevati pri uporabi kreme Aldara?

- Če ste že kdaj uporabljali kremo Aldara ali kakšen drug pripravek za zdravljenje bradavic ali karcinoma bazalnih celic, morate o tem obvestiti zdravnika pred začetkom zdravljenja s kremo Aldara.
- Obvestite zdravnika, če imate težave z imunskim sistemom.
- 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 bradavic 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.

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

A. Če se zdravite zaradi genitalnih bradavic:

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

- Če imate bradavice pod kožico penisa: Izkušnje z zdravljenjem neobrezanih moških z bradavicami na kožici penisa s kremo Aldara so omejene. 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 zoženja kožice. Zgodnji znaki zoženja ali zmanjšane gibljivosti kožice so oteklina, oguljena koža in težave pri premikanju kožice. Če se ti simptomi pojavijo, takoj prekinite zdravljenje in pokličite svojega zdravnika.
- Če imate odprte rane: Ne uporabljajte kreme Aldara na koži z odprtimi ranami, dokler se le-te 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).
- Kot druga zdravila, lahko krema Aldara povzroči nekaj neželenih učinkov. Mednje spadajo lokalne reakcije na koži, kot npr. rdečica, oguljena koža, luskavost in otekline na mestu nanosa kreme. Lahko pa se pojavijo tudi druge reakcije na koži, kot npr. otrdina pod kožo, majhne odprte ranice, kraste ali drobni mehurčki pod kožo.
- Da bi se zmanjšalo tveganje za razvoj teh lokalnih reakcij na koži na najmanjšo raven, je pomembno upoštevati naslednje:

- i) Nanašajte tanek sloj kreme in le na prizadeto področje.
 - ii) Po 6-10 urah kremo Aldara sperite s kože.
- 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 na druge.

B. Če se zdravite zaradi karcinoma bazalnih celic:

Če se zdravite zaradi karcinoma bazalnih celic, upoštevajte naslednje dodatne previdnostne ukrepe:

- i. Nanesite dovolj kreme, da prekrije področje zdravljenja in en centimeter kože okoli področja zdravljenja.
- ii. Po približno 8 urah sperite kremo Aldara.
- iii. 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.

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

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

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah Aldara 5% kreme:

Pomožne snovi metilhidroksibenzoat, propilhidroksibenzoat, cetilni alkohol in stearilni alkohol lahko povzročijo preobčutljivostne (alergijske) reakcije.

Jemanje drugih zdravil:

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

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

3. KAKO UPORABLJATI KREMO ALDARA

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. Zavržite kremo, ki ostane v vrečki po uporabi. Ne hranite odprtih vrečk za kasnejšo uporabo.

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

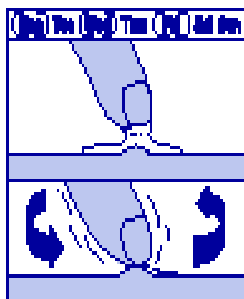
A. Če se zdravite zaradi genitalnih bradavic:

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

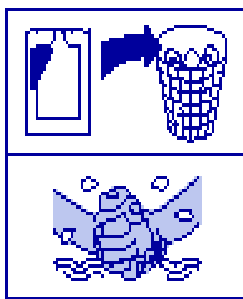
Moški z bradavicami pod kožico penisa morajo vsak dan kožico potegniti nazaj in kožo pod njo umiti (glejte poglavje 2. "**Bodite posebno pozorni pri uporabi kreme Aldara:**").



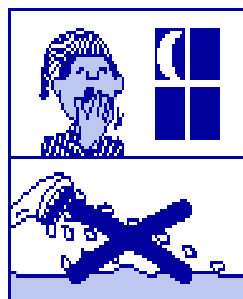
1. Preden se odpravite spat, si umijte roke in odprite novo vrečko. Iztisnite kremo Aldara na konico prsta.



2. Nanesite tanek sloj kreme na umito in suho področje z bradavicami. Kremo nežno vtirajte v kožo dokler ne izgine.



3. Po nanosu kreme zavrzite odprto vrečko in si umijte roke z milom in vodo.



4. Pustite kremo Aldara na bradavicah za 6 do 10 ur. V tem času se ne tuširajte ali kopajte.



5. Po 6 do 10 urah področje nanosa kreme Aldara umijte z blagim milom in vodo.

Pon Tor **Sre** Čet
Pet Sob Ned

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 na druge.

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.

Kreme 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.

B. Če se zdravite zaradi karcinoma bazalnih celic:

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



Predn se odpravite spat, si umijte roke in mesto zdravljenja. Roke in mesto zdravljenja temeljito posušite.



Odprite novo vrečko in iztisnite nekaj kreme Aldara na konico prsta.



Nanesite tanek sloj kreme Aldara na prizadeto področje in 1 cm okoli prizadetega področja. Kremo nežno vtirajte v kožo, dokler ne izgine.



Po nanosu kreme zavržite odprto vrečko in si umijte roke z milom in vodo.



Pustite kremo Aldara na koži za približno 8 ur. V tem času se ne tuširajte ali kopajte.



Po približno 8 urah področje nanosa kreme Aldara umijte z blagim milom in vodo.

Če ste uporabili večji odmerek kreme Aldara, kot bi smeli:

Enostavno 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 nanesite takoj, ko se spomnite, in nadaljujte po rednem urniku. Ne nanašajte dvojnega odmerka, če ste pozabili nanesti prejšnjega.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi krema Aldara, poleg zelenih učinkov, tudi neželene učinke.

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

Pri nekaterih bolnikih se je na področju nanosa kreme Aldara spremenila barva kože. Te spremembe so se s časom popravile, vendar so pri določenih bolnikih lahko trajne. Če vaša koža resno reagira na uporabo kreme Aldara, prenehajte z uporabo, umijte področje nanosa z blagim milom in vodo ter čim prej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Čeprav drugi simptomi niso zabeleženi, je bilo v postopku klinične študije pri posameznikih zabeleženo zmanjšanje števila krvnih celic.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

A. Če se zdravite zaradi genitalnih bradavic:

Večina neželenih učinkov kreme Aldara izvira iz njenega delovanja na zdravljenem področju kože. Neželeni učinki so pogosto rdečica (61% bolnikov), oguljena koža (30% bolnikov), luskavost in oteklina. Lahko se pojavijo tudi otrdlina 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. 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 izločanja urina. Če pride do tega, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Nekateri bolniki (4% ali manj) so poročali o glavobolu, vročini in gripi podobnih simptomih in bolečinah v mišicah in sklepih; prolapsu maternice; bolečinah ob spolnem odnosu pri ženskah; motnjah erekcije; povečanem potenju; slabosti; simptomih v želodcu in trebuhu; zvonjenju v ušesih; rdečici; utrujenosti; omotici; migreni; mravljinčenju; nespečnosti; depresiji; pomanjkanju apetita; oteklih žlezah; bakterijskih, virusnih in glivičnih okužbah (npr. herpesna okužba v ustih); okužbah v nožnici vključno s kandidazo; kašlju in prehladih z vnetim žrelom.

B. Če se zdravite zaradi karcinoma bazalnih celic:

Večina neželenih učinkov kreme Aldara izvira iz njenega lokalnega delovanja na kožo. Najpogosteje lahko zdravljena koža rahlo srbi. Drugi pogosti učinki so med drugim: mravljinčenje, majhne oteklinae v koži, bolečina, pekoč občutek, draženje, krvavitev, rdečica in izpuščaji. Če kožna reakcija povzroči prekomerno nelagodje, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo lahko priporočil prekinitve uporabe kreme Aldara za nekaj dni (tj. kratka prekinitve 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.

Manj pogosteje (1% ali manj) so se pri nekaterih bolnikih pojavile spremembe na mestu nanosa (izcedek, vnetje, oteklina, razvoj krast, razpokanje kože, mehurčki, dermatitis) ali draženje, občutek slabosti, izsušena usta, gripi podobni simptomi in utrujenost.

5. SHRANJEVANJE KREME ALDARA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

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

6. DODATNE INFORMACIJE

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

België/Belgique/Belgien

3M Belgium NV-SA
Hermeslaan 7
B-1831 Diegem
Tél/Tel: +32 (0)2 722 5375

Luxembourg/Luxemburg

3M Belgium NV-SA
Hermeslaan 7
B-1831 Diegem
Tél/Tel: +32 (0)2 722 5375

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Sokolovská 100/94
186 00 Praha 8
Tel: +420 236 080 300

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
1118 Budapest
Kelenhegyi út 43/B
Tel: +36 1 361 4673

Danmark

3M a/s
Fabriksparken 15
DK-2600 Glostrup
Tlf: +45 43 48 01 00

Malta

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

Deutschland

3M Medica
Zweigniederlassung der 3M
Deutschland GmbH
Hammfelddamm 11
D-41460 Neuss
Tel: +49 (0) 800 – 3 67 42 76

Nederland

3M Nederland B.V
Industrieweg 24
NL-2382 NW Zoeterwoude
Tel: +31 (0)71 5 450 450

Eesti

Mustamäe tee 4, pk.210
10621 Tallinn
Estonia
Tel : +372 611 5900

Norge

3M Pharma,
2026 Skjetten
Tel: + 00 47 063847500

Ελλάδα

Lavipharm Hellas A.E.
Αγίας Μαρίνας
GR-190 02 Παιανία Αττικής
Τηλ: +30 210 66 91 000

España

3M España, S.A.
Juan Ignacio Luca de Tena, 19-25
E-28027 Madrid
Tel: +34 91 321 6229

France

3M Santé
Boulevard de l'Oise
F-95029 Cergy Pontoise Cedex
Tél : +33 (0)1 30 31 82 82

Ireland

3M Health Care Ltd
3M House
Morley Street
Loughborough, Leics LE11 1EP-UK
United Kingdom
Tel: +44 (0)1509 611611

Ísland

PharmaNor hf., Hörgatúni 2,
210 Garðabæ
Tel: +354 535 7000

Italia

3M Italia S.p.A
Via San Bovio 3
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: +39 02 70351

Κύπρος

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

Latvija

3M Santé
Boulevard de l'Oise
F-95029 Cergy Pontoise Cedex
Tél : +33 (0)1 30 31 82 82

Österreich

3M Medica
Zweigniederlassung der 3M
Deutschland GmbH
Hammfelddamm 11
D-41460 Neuss
Tel: +49 (0) 800 – 3 67 42 76

Polska

Astellas Pharma Sp. z o.o.
Ul. Poleczki 21
02-822 Warszawa
Tel: +48 (0) 22 545 11 11

Portugal

Laboratório Medinfar
Rua Manuel Riberiro de Pavia, 1-1º
Venda Nova
2700 Amadora
Tel: +351 21 4997 400

Slovenija

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

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o., o.z.
Záborského 29
831 03 Bratislava
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Suomen 3M Oy
3M Pharma
Lars sonckin kaari 6
FIN-02600 Espoo / Esbo
Tel: +358 9 525 21

Sverige

3M Pharma
S-191 89 Sollentuna
Tel: +46 (0)8 92 2100

United Kingdom

3M Health Care Ltd
3M House
Morley Street
Loughborough, Leics LE11 1EP-UK
United Kingdom
Tel: +44 (0)1509 611611

Lietuva
3M Santé
Boulevard de l'Oise
F-95029 Cergy Pontoise Cedex
Tél : +33 (0)1 30 31 82 82

Navodilo je bilo odobreno