

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Aldara 5% krem.

## 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver poki inniheldur 12,5 mg imiquimod í 250 mg af kremi (5%).  
100 mg af kremi innihalda 5 mg imiquimod.

Hjálparefni með þekkta verkun:  
Metýlhýdroxýbensóat (E 218) 2,0 mg/g krem  
Própýlhýdroxýbensóat (E 216) 0,2 mg/g krem  
Cetýlalkóhól 22,0 mg/g krem  
Sterýlalkóhól 31,0 mg/g krem  
Benzýlalkóhól 20,0 mg/g krem

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Krem.  
Hvítt/gulleitt krem.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Imiquimod krem er ætlað til staðbundinnar meðhöndlunar á:

- Vörtum á ytri kynfærum og við endaparmsop (condylomata acuminata) hjá fullorðnum.
- Litlum yfirborðslægum grunnfrumukrabbameinum (superficial basal cell carcinomas (sBCCs)) hjá fullorðnum.
- Klínískt dægigerðri geislunarhyrningu (actinic keratoses) sem er án ofþykkunar hornhúðar (nonhyperkeratotic) og án ofvaxtar (nonhypertrophic) og er í andliti eða hársverði, hjá fullorðnum með heilbriggt ónæmiskerfi, þegar stærð og fjöldi vefskemmda koma í veg fyrir að hægt sé að nota frystimeðferð og ekki er hægt að nota aðra staðbundna meðferð eða hún á síður við.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Hve oft imiquimod krem er notað og hve lengi meðferð stendur ræðst af ábendingunni.

#### Vörtur á ytri kynfærum hjá fullorðnum:

Imiquimod krem á að bera á vörtusvæði þrisvar sinnum á viku ( t.d. mánudag, miðvikudag og föstudag eða þriðjudag, fimmtudag og laugardag) fyrir svefn og kremið er látið vera á húðinni í 6-10 klst.

Meðferð á að halda áfram þar til vörtur á kynfærum eða við endaparmsop eru horfnar. Meðferð má hið mesta vara í 16 vikur í senn.

Upplýsingar um það magn sem á að bera á, sjá kafla 4.2 Lyfjagjöf.

### Yfirborðslæg grunnfrumkrabbamein hjá fullorðnum:

Imiquimod krem er borið á í 6 vikur, fimm sinnum í viku (til dæmis mánudag til föstudags) rétt fyrir venjulegan háttatíma og kremið er látið vera á húðinni í um það bil 8 klukkustundir. Upplýsingar um það magn sem á að bera á, sjá 4.2 Lyfjagjöf.

### Geislunarhyrning hjá fullorðnum:

Læknir á að hefja meðferðina og stjórna henni. Imiquimod krem er borið á þrisvar sinnum í viku (til dæmis á mánudegi, miðvikudegi og föstudegi) í fjórar vikur rétt fyrir venjulegan háttatíma og látið vera á húðinni í um það bil 8 klukkustundir. Kremið á að þekja meðferðarsvæðið. Eftir 4 vikur án meðferðar á að meta svæðið með tilliti til útrýmingar geislunarhyrningar. Ef einhverjar vefskemmdir eru enn til staðar á að endurtaka meðferðina í fjórar vikur.

Ráðlagður hámarksskammtur er einn poki.

Hugsanlega þarf að gera hlé á meðferð ef mikil staðbundin bólga kemur fram (sjá kafla 4.4) eða ef sýking kemur í ljós á meðferðarsvæðinu. Í síðara tilvikinu þarf einnig að gera aðrar viðeigandi ráðstafanir. Hvert meðferðartímabil skal ekki vara lengur en 4 vikur þótt skammtar hafi gleymst eða hlé verið gert á meðferðinni.

Ef meðferðarsvæðið er ekki orðið algjörlega einkennalaust við eftirfylgni u.þ.b. 8 vikum eftir síðara 4 vikna meðferðartímabilið má íhuga viðbótar 4 vikna meðferð með Aldara.

Mælt er með annarri meðferð ef vefskemmdirnar sem meðhöndlaðar eru bregðast ekki nægilega við Aldara.

Vefskemmdir vegna geislunarhyrningar sem hverfa eftir 1 eða 2 meðferðartímabil og koma aftur fram má meðhöndla aftur í eitt eða tvö meðferðartímabil til viðbótar með Aldara kremi eftir a.m.k. 12 vikna meðferðarhlé (sjá kafla 5.1).

### Upplýsingar sem eiga við fyrir allar ábendingar:

Ef sjúklingur gleymir skammti skal hann bera kremið á um leið og hann man eftir því og halda sig svo við venjulega áætlun. Kremið má aðeins nota einu sinni á dag.

#### *Börn*

Ekki er mælt með notkun fyrir börn. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun imiquimod hjá börnum og unglingum við samþykktum ábendingum.

Aldara á ekki að nota hjá börnum með frauðvörtur þar sem verkun skortir við þá ábendingu (sjá kafla 5.1).

### Lyfjagjöf

#### Vörtur á ytri kynfærum:

Imiquimod krem á að bera í þunnu lagi á hreint vörtusvæðið og nudda því vel inn í hreina húðina uns allt kremið er horfið. Imiquimod krem á að bera á fyrir svefn. Næstu 6-10 klst. á ekki að fara í sturtu eða bað. Eftir þennan tíma er nauðsynlegt að fjarlægja allt imiquimod krem með mildu sápuvatni. Ef of mikið krem er notað eða haft á of lengi getur það valdið alvarlegum staðbundnum viðbrögðum (sjá kafla 4.4, 4.8 og 4.9). Innihald einnota skammtapoka nægir til að bera á um 20 cm<sup>2</sup> húðsvæði. Ekki á að nota krem úr pokum sem hafa verið opnaðir áður.

Hendur á að þvo vandlega fyrir og eftir að kremið hefur verið borið á.

Karlar sem ekki eru umskornir og eru með vörtur undir forhúðinni skulu draga forhúðina upp og þvo svæðið daglega (sjá kafla 4.4).

### Yfirborðslæg grunnfrumkrabbamein:

Áður en imiquimod krem er borið á eiga sjúklingar að þvo meðferðarsvæðið með vatni og mildri sápu og þurrka síðan vandlega. Bera skal nægilega mikið krem á til að þekja allt meðferðarsvæðið, þar með talið einn sentímetra út frá æxlinu. Kreminu á að nudda inn í húðina á meðferðarsvæðinu þar til það er horfið. Kremið á að bera á fyrir venjulegan háttatíma og láta það vera á húðinni í um það bil 8 klukkustundir. Á þeim tíma á hvorki að fara í bað né sturtu. Eftir þennan tíma er nauðsynlegt að fjarlægja allt imiquimod krem með mildu sápuvatni.

Ekki skal nota krem úr poka sem hefur verið opnaður áður. Hendur á að þvo vandlega bæði áður en kremið er borið á og eftir.

Meta skal svörun æxlisins við meðferðinni 12 vikum eftir lok meðferðar. Við ófullnægjandi svörun skal beita annarri meðferð (sjá kafla 4.4).

Gera má hlé á meðferðinni í nokkra daga (sjá kafla 4.4) ef imiquimod krem kallar fram staðbundin áhrif á húð sem valda sjúklingnum verulegum óþægindum eða ef sýkingar gætir á meðferðarsvæðinu. Í síðarnefnda tilvikinu skal grípa til viðeigandi ráðstafana.

### Geislunarhyrning:

Áður en imiquimod krem er borið á eiga sjúklingar að þvo meðferðarsvæðið með vatni og mildri sápu og þurrka síðan vandlega. Bera skal nægilega mikið krem á til að þekja allt meðferðarsvæðið. Kreminu á að nudda inn í húðina á meðferðarsvæðinu þar til það er horfið. Kremið á að bera á fyrir venjulegan háttatíma og láta það vera á húðinni í um það bil 8 klukkustundir. Á þeim tíma á hvorki að fara í bað né sturtu. Eftir þennan tíma er nauðsynlegt að fjarlægja allt imiquimod krem með mildu sápuvatni. Ekki skal nota krem úr poka sem hefur verið opnaður áður. Þvoið hendur vandlega bæði áður en kremið er borið á og eftir.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Vörtur á ytri kynfærum, yfirborðslæg grunnfrumkrabbamein og geislunarhyrning:

Forðist að lyfið komist í snertingu við augu, varir og nasir.

Imiquimod krem getur hugsanlega aukið bólgur við bólgusjúkdóma í húð.

Imiquimod krem á að nota með varúð hjá sjúklingum með sjálfsnæmissjúkdóma (sjá kafla 4.5). Meta skal vandlega mögulegan ávinning af imiquimod meðferð og þá áhættu sem tengist hugsanlegri versnun sjálfsnæmissjúkdóma hjá þessum sjúklingum.

Imiquimod krem á að nota með varúð hjá líffæraþegum (sjá kafla 4.5). Meta skal vandlega mögulegan ávinning af imiquimod meðferð og þá áhættu sem felst í hugsanlegri höfnun líffæra eða hýsilssótt (graft-versus-host disease).

Ekki er mælt með notkun imiquimod kreams fyrr en húðin er að fullu gróin eftir undangengna lyfjameðferð eða skurðaðgerð. Þegar kremið er borið á skaddaða húð getur almennt frásög imiquimods aukist og eykst þá hættu á aukaverkunum (sjá kafla 4.8 og 4.9).

Ekki er mælt með notkun á loftþéttum sáraumbúðum samtímis meðferð með imiquimod kremi.

Hjálparefnin metýlhýdroxýbensóat (E 218) og própýlhýdroxýbensóat (E 216) geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum). Cetýlalkóhól og sterylalkóhól geta valdið staðbundnum viðbrögðum í húð (t.d. snertiexemi). Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum og vægri staðbundinni ertingu.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur orðið mikil staðbundin bólgusvörun, m.a. getur vessað úr húð eða fleiður myndast, eftir að imiquimod krem hefur einungis verið notað í örfá skipti. Staðbundinni bólgusvörun geta fylgt flensulík einkenni, m.a. slappleiki, hiti, ógleði, verkir í vöðvum og stífleiki, þessi einkenni geta jafnvel verið undanfari bólgusvörunar. Íhuga skal meðferðarhlé.

Imoquimod á að nota með varúð hjá sjúklingum með lækkuð blóðgildi (sjá kafla 4.8d).

#### Vörtur á ytri kynfærum:

Reynsla af notkun imiquimod til meðhöndlunar á vörtum á forhúð karla er takmörkuð. Gögn um öryggi við notkun lyfsins hjá körlum sem ekki eru umskornir og sem eru meðhöndlaðir með imiquimod þrisvar sinnum á viku og sem þvo forhúðarsvæðið daglega, nær til færri en 100 sjúklinga. Í öðrum rannsóknum þar sem daglegu hreinlæti var ábótavant komu fram tvö tilvik alvarlegra forhúðarþrengsla og í einu tilviki urðu þrengsli svo mikil að umskera þurfti sjúklinginn. Því er aðeins mælt með meðferð hjá þessum sjúklingum þegar öruggt er talið að geta eða vilji sé fyrir hendi til að fylgja leiðbeiningum varðandi daglegt hreinlæti. Vísendingar um forhúðarþrengsli geta verið staðbundin erting (t.d. rifur, sáramyndun, bjúgur og herslismyndun) eða erfiðleikar við að draga forhúðina upp. Ef þessi einkenni koma fram á að hætta meðhöndlun strax. Imiquimod krem hefur ekki verið rannsakað með tilliti til meðferðar á vörtum í þvagrás, fæðingarvegi, leghálsi, endaþarmi eða innan við endaþarmsop og er ekki ráðlagt að meðhöndla þessar vörtur. Ef opin sár eru á meðferðarsvæði á ekki hefja meðferð fyrr en þau eru gróin.

Staðbundin viðbrögð eins og roði, rifur, smáhrúfl, flögnun og bjúgur eru algeng. Aðrir húðkvillar sem lýst hefur verið eru herslismyndun í húð, sár, hrúður og blöðrur. Ef óþol fyrir lyfinu kemur fram á að þvo kremið burt með mildu sápuvatni. Halda má meðferð áfram eftir að dregið hefur úr ofangreindum einkennum og húðin hefur að hluta til jafnað sig á ný. Ef imiquimod er notað í stærri skömmtum en ráðlagðir eru, getur verið aukin hætta á alvarlegum staðbundnum viðbrögðum (sjá kafla 4.2). Í örfáum tilvikum hefur þó verið greint frá alvarlegum staðbundnum viðbrögðum, sem nauðsynlegt var að meðhöndla og/eða sem valdið hafa valdið tímabundinni ófærni hjá sjúklingum sem notuðu imiquimod samkvæmt leiðbeiningum. Þegar þessi áhrif hafa komið fram við þvagrásarop hafa þau leitt til erfiðleika við þvaglát hjá konum, sem í sumum tilfellum krafðist bráðameðferðar með uppsetningu á þvaglegg og meðhöndlun svæðis.

Engin klínísk reynsla er af notkun imiquimod kreams strax á eftir meðferð með öðrum húðlyfjum sem notuð eru til meðferðar á vörtum á kynfærum eða í kringum endaþarmsop. Imiquimod krem á að þvo af húð fyrir kynmök. Imiquimod krem getur dregið úr öryggi verja og hettu og því er ekki mælt með samtímis notkun. Því skal nota aðrar getnaðarvarnir á meðan að meðferð með lyfinu stendur yfir.

Endurtekin meðferð með imiquimod kremi er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi.

Þrátt fyrir að takmarkaðar upplýsingar gefi til kynna að fækkun verði á vörtum hjá HIV jákvæðum sjúklingum, hefur ekki verið sýnt fram á sömu virkni imiquimod kreams við útrýmingu á vörtum hjá þessum sjúklingahópi.

#### Yfirborðslæg grunnfrumukrabbamein:

Imiquimod hefur ekki verið metið hvað varðar meðferð á grunnfrumukrabbameini sem er í innan við 1 cm fjarlægð frá augnlokum, nefi, vörum eða hársrótum.

Líklegt er að húðin á meðferðarsvæðinu verði talsvert frábrugðin eðlilegri húð að útliti meðan meðferð varir og þar til húðin er að fullu gróin. Staðbundin áhrif á húð eru algeng en þau dvína venjulega eftir því sem líður á meðferðina og hverfa eftir að meðferð með imiquimod kremi er hætt. Tengsl eru milli þess hversu hratt vörturnar hverfa algjörlega og umfangs staðbundinna viðbragða í húð (t.d. hörundsroði). Hugsanlegt er að þessi áhrif tengist staðbundnum ónæmisviðbrögðum. Ef þessi viðbrögð valda verulegum óþægindum eða ef þau eru alvarleg má gera nokkurra daga hlé á meðferðinni. Meðferð með imiquimod kremi getur síðan haldið áfram þegar áhrif á húð hafa hjaðnað.

Meta má klínískan árangur meðferðar þegar meðhöndlaða svæði húðarinnar hefur jafnað sig, um það bil 12 vikum eftir lok meðferðar.

Klínísk reynsla liggur ekki fyrir af notkun imiquimod krems hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi.

Klínísk reynsla liggur ekki fyrir hjá sjúklingum með grunnfrumukrabbamein sem tekið hefur sig upp aftur eftir meðferð og því er ekki mælt með notkun á æxli sem hafa áður verið meðhöndluð.

Niðurstöður úr opnum, klínískum rannsóknum benda til þess að ólíklegra sé að stór æxli (>7,25 cm<sup>2</sup>) svari meðferð með imiquimod kremi.

Forðast skal að sól skíni á meðferðarsvæðið.

### Geislunarhyrning

Tekin skulu vefsýni úr vefskemmdum, sem eru ekki dæmigerð fyrir geislunarhyrningu eða sem vekja grunsemdir um illkynja meinsemd, til að ákveða megi viðeigandi meðferð.

Áhrif imiquimod krems í meðferð á geislunarhyrningu á augnlokum, innanverðum nösnum eða eyrum eða á roðasvæði varanna hafa ekki verið metin.

Mjög takmörkuð gögn liggja fyrir um áhrif imiquimod krems við meðferð geislunarhyrningar á öðrum stöðum líkamans en í andliti og hársverði. Fyrirliggjandi gögn um geislunarhyrningu á framhandleggjum og höndum styðja ekki þessa ábendingu og því er ekki mælt með slíkri notkun.

Ekki er mælt með því að nota imiquimod krem við meðferð geislunarhyrningar ef hún einkennist af greinilegri ofþykknun í hornhúðog ofvexti eins og í húðhornum (cutaneous horns).

Líklegt er að húðin á meðferðarsvæðinu verði talsvert frábrugðin eðlilegri húð að útliti meðan meðferð varir og þar til húðin er að fullu gróin. Staðbundin áhrif á húð eru algeng en þau dvína venjulega eftir því sem líður á meðferðina og hverfa eftir að meðferð með imiquimod kremi er hætt. Tengsl eru milli algerrar lækningar og umfangs staðbundinna viðbragða í húð (t.d. hörundsroði). Hugsanlegt er að þessi áhrif tengist örvun staðbundinna ónæmisviðbragða. Ef þessi viðbrögð valda verulegum óþægindum eða ef þau eru alvarleg má gera nokkurra daga hlé á meðferðinni. Meðferð með imiquimod kremi getur síðan haldið áfram þegar áhrif á húð hafa hjaðnað.

Hvert meðferðartímabil skal ekki vara lengur en 4 vikur þótt skammtar hafi gleymist eða hlé verið gert á meðferðinni.

Meta má klínískan árangur af meðferðinni þegar húðin á meðferðarsvæðinu hefur endurnýjað sig, um 4-8 vikum eftir að meðferð lýkur.

Engin klínísk reynsla er af notkun imiquimod krems hjá sjúklingum með veiklað ónæmiskerfi.

Upplýsingar um endurmeðferð vefskemmda vegna geislunarhyrningar sem hafa horfið eftir eina til tvær meðferðir og komið síðan aftur fram eru í kafla 4.2 og 5.1.

Niðurstöður opinna, klínískra rannsókna benda til þess að sjúklingar með fleiri en 8 geislunarhyrningarskemmdir fái síður fullan bata en þeir sem eru með færri en 8 skemmdir.

Forðast skal að sól skíni á meðferðarsvæðið.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Milliverkanir við önnur lyf, þar með talið ónæmisbælandi lyf, hafa ekki verið rannsakaðar; ætla má að þess háttar milliverkanir séu sjaldgæfar vegna mjög takmarkaðs frásogs imiquimod um húð. Vegna ónæmishvetjandi eiginleika imiquimod krems, á að nota það með varúð hjá sjúklingum sem nota ónæmisbælandi lyf (sjá kafla 4.4).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun imiquimods á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Gæta skal varúðar þegar lyfinu er ávísað á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Þar sem mælanlegt magn imiquimod í sermi eftir að kremið hefur verið borið á í eitt skipti eða í nokkur skipti er hverfandi (undir mælanlegri þéttni sem er 5 ng/ml) er ekki hægt að gefa ráðleggingar um það hvort konur með barn á brjósti geti notað lyfið eða ekki.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Aldara krem hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

a) Almenn lýsing:

##### Vörtur á ytri kynfærum:

Í veigamiklum rannsóknum þar sem lyfið var notað þrisvar sinnum í viku voru algengustu aukaverkanirnar, sem voru líklega eða hugsanlega taldar tengjast meðferð með imiquimod kremi, áhrif á vörtusvæði (33,7% sjúklinga sem fengu imiquimod meðferð). Einnig var greint frá almennum aukaverkunum, meðal annars höfuðverk (3,7%), inflúensulíkum einkennum (1,1%) og vöðvaþrautum (1,5%).

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum hjá 2.292 sjúklingum í opnum klínískum rannsóknum og samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Þessar aukaverkanir eru a.m.k. hugsanlega taldar tengjast meðferð með imiquimod.

##### Yfirborðslæg grunnfrumkrabbamein:

Í rannsóknum þar sem lyfið var notað 5 sinnum í viku fundu 58% sjúklinga fyrir a.m.k. einni aukaverkun. Algengasta aukaverkunin, sem greint var frá og tengdist líklega eða hugsanlega meðferð með imiquimod kremi, var óþægindi á meðferðarsvæðinu og tíðnin var 28,1%. Nokkur dæmi voru um almennar aukaverkanir, meðal annars bakverkur (1,1%) og inflúensulík einkenni (0,5%), hjá sjúklingum sem fengu meðferð með imiquimod kremi.

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum hjá 185 sjúklingum sem fengu imiquimod krem í III. stigs klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu á yfirborðslægu grunnfrumukrabbaseini. Þessar aukaverkanir eru a.m.k. hugsanlega taldar tengjast meðferð með imiquimod kremi.

### Geislunarhyrning

Í lykilránsóknunum þar sem lyfið var notað þrisvar sinnum í viku í allt að tveimur fjögurra vikna meðferðarlotum kom að minnsta kosti ein aukaverkun fram hjá 56% sjúklinga. Algengasta aukaverkunin, sem talið var líklegt eða hugsanlegt að tengist notkun imiquimod kreams var aukaverkun á meðferðarsvæðinu (22% sjúklinga sem fengu imiquimod). Nokkrar almennar aukaverkanir, m.a. vöðvaþrautir (2%), komu fram hjá sjúklingum sem fengu imiquimod krem.

Í III. stigs klínískum ránsóknum með samanburði við kremgrunn á geislunarhyrningu með 252 sjúklingum greindu sjúklingar frá aukaverkununum sem greint er frá hér að neðan. Þessar aukaverkanir eru a.m.k. hugsanlega taldar tengjast meðferð með imiquimod kremi.

b) Yfirlitstafla yfir aukaverkanir:

Tíðniflokkun: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Aukaverkanir úr klínískum ránsóknum sem eru sjaldgæfari eru ekki tilgreindar hér.

	<b>Vörtur á ytri kynfærum (3x í viku/16vikur)</b> N = 2.292	<b>Yfirborðslægt grunnfrumukrabbasein (5x í viku/16 vikur)</b> N = 185	<b>Geislunarhyrning (3x í viku, 4 eða 8 vikur)</b> N = 252
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra:</b>			
Sýking	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Graftarbólur		Algengar	Sjaldgæfar
Áblástur (Herpes simplex)	Sjaldgæfar		
Sveppasýking í kynfærum	Sjaldgæfar		
Leggangaproti	Sjaldgæfar		
Bakteríusýking	Sjaldgæfar		
Sveppasýking	Sjaldgæfar		
Sýking í efri öndunarvegi	Sjaldgæfar		
Skapabólga	Sjaldgæfar		
Nefslímubólga			Sjaldgæfar
Inflúensa			Sjaldgæfar
<b>Blóð og eitlar:</b>			
Eitlastækkun	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
<b>Efnaskipti og næring:</b>			
Lystarleysi	Sjaldgæfar		Algengar
<b>Geðræn vandamál:</b>			
Svefnleysi	Sjaldgæfar		
Þunglyndi	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
Skapstyggi		Sjaldgæfar	
<b>Taugakerfi:</b>			
Höfuðverkur	Algengar		Algengar
Náladófi	Sjaldgæfar		
Sundl	Sjaldgæfar		
Mígreni	Sjaldgæfar		
Svefndrungi	Sjaldgæfar		
<b>Augu</b>			



Ertling í augnslímhúð			Sjaldgæfar
Bjúgur í augnlokum			Sjaldgæfar
<b>Eyru og vöfundarhús:</b>			
Eyrnasuð	Sjaldgæfar		
<b>Æðar:</b>			
Hörundsroði	Sjaldgæfar		
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</b>			
Kokbólka	Sjaldgæfar		
Nefslímubólga	Sjaldgæfar		
Nefstífla			Sjaldgæfar
Verkur í koki og barkakýli			Sjaldgæfar
<b>Meltingarfæri:</b>			
Ógleði	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Kviðverkir	Sjaldgæfar		
Niðurgangur	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
Uppköst	Sjaldgæfar		
Kvillar í endaparmi	Sjaldgæfar		
Endaparmskveisa (Rectal tenesmus)	Sjaldgæfar		
Munnþurrkur		Sjaldgæfar	
<b>Húð og undirhúð:</b>			
Kláði	Sjaldgæfar		
Húðbólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
Hárslíðursbólga	Sjaldgæfar		
Roðaútbrot (Rash erythematous)	Sjaldgæfar		
Exem	Sjaldgæfar		
Útbrot	Sjaldgæfar		
Aukin svitamyndun	Sjaldgæfar		
Ofsakláði	Sjaldgæfar		
Geislunarhyrning			Sjaldgæfar
Hörundsroði			Sjaldgæfar
Bjúgur í andliti			Sjaldgæfar
Sár í húð			Sjaldgæfar
<b>Stoðkerfi og bandvefur:</b>			
Vöðvaprautir	Algengar		Algengar
Liðverkir	Sjaldgæfar		Algengar
Bakverkur	Sjaldgæfar	Algengar	
Verkir í útlimum			Sjaldgæfar
<b>Nýru og þvaggfæri:</b>			
Þvagglátstregða	Sjaldgæfar		
<b>Æxlunarfæri og brjóst:</b>			
Verkur í kynfærum karla	Sjaldgæfar		
Kvillar í getnaðarlim	Sjaldgæfar		
Sársauki við samfarir (dyspareunia)	Sjaldgæfar		
Ristruflanir	Sjaldgæfar		
Legsig	Sjaldgæfar		
Verkir í kynfærum kvenna	Sjaldgæfar		
Leggangaþroti vegna visnunar (Vaginitis atrophic)	Sjaldgæfar		
Kvillar í ytri kynfærum hjá konum	Sjaldgæfar		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</b>			
Kláði á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Verkur á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Algengar	Algengar
Sviði á meðferðarsvæði	Algengar	Algengar	Algengar
Ertling á meðferðarsvæði	Algengar	Algengar	Algengar

Roði á meðferðarsvæði		Algengar	Algengar
Viðbrögð á meðferðarsvæði			Algengar
Blæðing á meðferðarsvæði		Algengar	Sjaldgæfar
Bólur á meðferðarsvæði		Algengar	Sjaldgæfar
Náladofi á meðferðarsvæði		Algengar	Sjaldgæfar
Útbrot á meðferðarsvæði		Algengar	
Þreyta	Algengar		Algengar
Hiti	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
Inflúensulík einkenni	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	
Verkur	Sjaldgæfar		
Þróttleysi	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
Lasleiki	Sjaldgæfar		
Stirðleiki	Sjaldgæfar		Sjaldgæfar
Húðbólga á meðferðarsvæði			Sjaldgæfar
Útferð á meðferðarsvæði		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Tilfinningarofnæmi á meðferðarsvæði			Sjaldgæfar
Bólga á meðferðarsvæði		Sjaldgæfar	
Bjúgur á meðferðarsvæði		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hrúðurmyndun á meðferðarsvæði		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Örmyndun á meðferðarsvæði			Sjaldgæfar
Fleiður á meðferðarsvæði		Sjaldgæfar	
Þroti á meðferðarsvæði		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Sár á meðferðarsvæði			Sjaldgæfar
Blöðrumyndun á meðferðarsvæði		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hitakennd á meðferðarsvæði			Sjaldgæfar
Drungi		Sjaldgæfar	
Óþægindi			Sjaldgæfar
Bólga			Sjaldgæfar

### c) Algengar aukaverkanir

#### Vörtur á ytri kynfærum:

Rannsóknaraðilar samanburðarrannsókna með lyfleysu áttu að meta klínísk einkenni samkvæmt tilskilinni aðferðarlýsingu (áhrif á húð). Matið benti til þess að staðbundin áhrif á húð, þar með talinn roði (61%), fleiður (30%), hrúfl/flögnun/skán (23%) og bjúgur (14%) væru algeng í þessum klínísku samanburðarráttóknum með lyfleysu, þar sem imiquimod krem er borið á þrisvar sinnum í viku (sjá kafla 4.4). Staðbundin áhrif í húð, svo sem roði, eru líklega vegna lyfjafræðilegra áhrifa imiquimod kreams.

Einnig var greint frá viðbrögðum í húð fjarri meðferðarsvæði, einkum roða (44%) í samanburðarráttóknum með lyfleysu. Áhrifanna gætti fjarri vörtusvæðunum á svæðum sem gátu hafa komist í snertingu við imiquimod krem. Yfirleitt var um væg eða miðlungi alvarleg viðbrögð að ræða sem hjöðnuðu innan tveggja vikna eftir að meðferð var hætt. Í sumum tilvikum voru þessi viðbrögð þó alvarleg og kölluðu á meðferð og/eða ollu skerðingu á starfsgetu. Í örfáum tilvikum varð vart við þvaglátstregðu hjá konum vegna áhrifa á þvagrás (sjá kafla 4.4).

#### Yfirborðslæg grunnfrumukrabbamein:

Rannsóknaraðilar lyfleysu samanburðarrannsókna áttu að meta klínísk einkenni samkvæmt tilskilinni aðferðarlýsingu (áhrif á húð). Matið benti til þess að alvarlegur roði í húð (31%), alvarleg fleiður (13%) og alvarleg hrúður- og skorpumyndun (19%) væri mjög algeng í þessum rannsóknum þar sem imiquimod krem er borið á fimm sinnum í viku.

Staðbundin áhrif á húð, svo sem roði, eru líklega vegna lyfjafræðilegra áhrifa imiquimod krems.

Sýkingar í húð hafa sést meðan á meðferð með imiquimod kremi stendur. Þær hafa þó ekki haft alvarlegar afleiðingar en alltaf þarf að hafa í huga að sýking getur komist í fleiður.

#### Geislunarhyrning

Í klínískum rannsóknum með imiquimod kremi þrisvar sinnum í viku í 4 eða 8 vikur voru algengustu aukaverkanir á meðferðarsvæði kláði á marksvæðinu (14%) og sviði á marksvæðinu (5%). Mikill hörundsroði (24%) og mikil hrúður- og skorpumyndun var mjög algengt. Staðbundin viðbrögð í húð, eins og roði stafa líklega af lyfjafræðilegum áhrifum imiquimod krems. Sjá kafla 4.2 og 4.4 til upplýsinga um hvíldartímabil.

Sýkingar í húð hafa sést meðan á meðferð með imiquimod kremi stendur. Þær hafa þó ekki haft alvarlegar afleiðingar en alltaf þarf að hafa í huga að sýking getur komist í fleiður.

#### d) Aukaverkanir sem gilda um allar ábendingar:

Greint hefur verið frá tilfellum af staðbundinni vanlitun eða oflitun húðar eftir að imiquimod krem hefur verið notað. Frekari upplýsingar við eftirfylgni benda til þess að þessar litarbreytingar geti verið varanlegar hjá sumum sjúklinganna. Í eftirfyllnirannsókn sem gerð var á 162 sjúklingum 5 árum eftir meðferð við yfirborðslægu grunnfrumukrabbameini greindist væg vanlitun húðar hjá 37% sjúklinga og miðlungsmikil vanlitun hjá 6% sjúklinga. Engin vanlitun kom fram hjá 56% sjúklinganna, ekki hefur verið greint frá oflitun.

Klínískar rannsóknir á áhrifum af notkun imiquimod krems í meðferð geislunarhyrningar hafa leitt í ljós að tíðni hármisssis á meðferðarsvæðinu eða nálægu svæði er 0,4% (5/1214). Skýrslur hafa borist eftir að lyfið var sett á markað þar sem greint er frá hármisssi sem grunur leikur á að rekja megi til meðferðar á yfirborðslægu grunnfrumukrabbameini (sBCC) og vörtum á ytri kynfærum.

Minnkaður blóðrauði og fækkun hvítkorna, daufkyrninga og blóðflagna hefur greinst í klínískum rannsóknum. Þetta er þó ekki talið skipta máli klínískt hjá sjúklingum með eðlilega blóðmynd. Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með lækkuð blóðgildi. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um lækkan á blóðgildum sem þurft hefur að meðhöndla. Greint hefur verið fá aukningu lifrarendísma eftir markaðssetningu.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá versnun sjálfsnæmissjúkdóma.

Í klínískum rannsóknum hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá áhrifum á húð fjarri meðferðarsvæðinu, m.a. regnbogaroða. Alvarleg húðviðbrögð sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu eru regnbogaroði, Stevens Johnsons heilkenni og helluroði í húð.

#### e) Börn:

Imiquimod var rannsakað í klínískri samanburðarrannsókn á börnum (sjá kafla 4.2 og 5.1). Engar vísbendingar hafa komið fram sem benda til almennrar dreifingar um líkamann. Viðbrögð á meðferðarstað voru algengari eftir notkun imiquimods heldur en eftir notkun burðarefnis, hins vegar voru tíðni og alvarleiki þessara viðbragða ekki ólík þeim sem sjást hjá fullorðnum við notkun við samþykktum ábendingum. Engar vísbendingar hafa komið fram sem benda til alvarlegra aukaverkana af völdum imiquimods hjá börnum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### 4.9 Ofskömmun

Við staðbundna notkun imiquimod krems er lítil hætta á ofskömmun vegna lítils frásogs um húð. Tilraunir á kanínum hafa sýnt að dauðaskammtur er hærrí en 5 g/kg borið á húð. Langvarandi ofskömmun getur valdið alvarlegum, staðbundnum húðkvillum.

Ef lyfið er tekið inn fyrir slysi getur það valdið ógleði, uppköstum, höfuðverk, vöðvaverkjum og hita en þá er miðað við einn 200 mg skammt af imiquimod sem samsvarar innihaldi u.þ.b.

16 skammtapoka. Alvarlegasta tilvik sem greint hefur verið frá var inntaka  $\geq 200$  mg sem leiddi til lágþrýstings sem lagaðist eftir vökvagjöf annaðhvort með inntöku eða í æð.

### 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

#### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sýklalyf (chemotherapeutica) til staðbundinnar útvortis notkunar, veirulyf, ATC flokkur: D06BB10

Imiquimod breytir ónæmissvörun. Rannsóknir á mettuðum bindingum gefa til kynna að til séu himnuviðtakar fyrir imiquimod á ónæmissvarandi frumum. Imiquimod hefur engin bein veiruhemjandi áhrif. Í dýrarannsóknum er imiquimod virkt gegn veirusýkingum og sem lyf gegn krabbameini fyrst og fremst með því að örva myndun á alfa-interferóni og öðrum cýtókínunum. Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum að alfa-interferón og önnur cýtókín örvast eftir að imiquimod hefur verið borið á vörtur á kynfærum.

Sýnt var fram á aukningu á alfa-interferóni og öðrum cýtókínunum í líkamanum eftir staðbundna notkun imiquimod krems í rannsókn á lyfjahvörfum.

#### Vörtur á ytri kynfærum:

##### Klínísk verkun

Niðurstöður þriggja veigamikilla III. stigs rannsókna á verkun sýndu að 16 vikna meðferð með imiquimod hafði marktækt meiri áhrif en meðferð með kremgrunninum, þar sem miðað var við algjöra útrýmingu vartna.

Hjá 119 kvenkyns sjúklingum var heildarútrýming vartna eftir imiquimod meðferð 60% samanborið við 20% hjá 105 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með kremgrunninum (95% CI (öryggisbil): 20%-61%,  $p < 0,001$ ). Hjá þeim sjúklingum sem fengu imiquimod og vörtur hurfu alveg var miðgildistími 8 vikur.

Hjá 157 karlkyns sjúklingum var heildarútrýming vartna eftir imiquimod meðferð 23% samanborið við 5% hjá 161 sjúklingi sem meðhöndlaðir voru með kremgrunninum (95% CI (öryggisbil): 3%-36%,  $p < 0,001$ ). Hjá þeim sjúklingum sem fengu imiquimod og vörtur hurfu alveg var miðgildistími 12 vikur.

#### Yfirborðslæg grunnfrumukrabbamein

##### Klínísk verkun:

Verkun imiquimod, eftir notkun 5 sinnum í viku í 6 vikur, var rannsökuð í tveimur tvíblindum, klínískum, samanburðarrannsóknum með kremgrunni. Markæxlin voru staðfest vefjafraðilega sem stök yfirborðslæg grunnfrumukrabbamein og voru að lágmarki 0,5 cm<sup>2</sup> að stærð og að hámarki 2 cm í þvermál. Æxli sem voru minna en 1 cm frá augum, nefi, munn,

eyrum eða hársrótum voru undanskilin. Greining á niðurstöðum úr þessum tveimur rannsóknum leiddi í ljós að vefjafræðileg útrýming æxla var hjá 82% (152/185) sjúklinga. Þegar klínisku mati hafði verið bætt við reyndist útrýming æxla, við þennan sameiginlega endapunkt, vera hjá 75% (139/185) sjúklinga. Þessar niðurstöður voru tölfræðilega marktækar ( $p < 0,001$ ) í samanburði við hópinn sem hafði fengið kremgrunninn, 3% (6/179) og 2% (3/179) talið í sömu röð. Veruleg fylgni var milli umfangs staðbundinna áhrifa í húð (t.d. hörundsroða) sem komu fram í meðferðinni og algerrar útrýmingar á grunnfrumkrabbameini.

Gögn fyrir fimm ár úr opinni langtímarannsókn, sem var ekki samanburðarannsókn, benda til þess að um 77,9% sjúklinga [95% CI (71,9%, 83,8%)], sem fengu meðferð í upphafi, hafi orðið klínískt heilbrigðir og héldust heilbrigðir að 60 mánuðum liðnum.

### Geislunarhyrning:

Klínísk verkun:

Verkun imiquimod, eftir notkun 3 sinnum í viku í einni eða tveimur 4 vikna meðferðarlotum með fjögurra vikna millibili, var rannsökuð í tveimur tvíblindum, klínískum, samanburðarrannsóknum með kremgrunni. Í báðum rannsóknunum voru sjúklingar með klínískt dæmigerðar geislunarhyrningarskemmdir sem voru sýnilegar, afmarkaðar, án ofþykkunar í hornhúð og án ofvaxtar, á skallasvæði eða í andliti innan 25 cm<sup>2</sup> meðferðarsvæðis. Svæði með 4-8 geislunarhyrningarskemmdir voru meðhöndluð. Tíðni algjörarr útrýmingar (imiquimod mínus lyfleysa) í sameinuðum rannsóknunum var 46,1% (CI 39,0%,53,1%).

Gögn fyrir eitt ár úr tveimur sameinuðum áhorfsrannsóknum (observational study) benda til að endurkomuhlutfallið sé 27% (35/128 sjúklingum) hjá þeim sjúklingum sem voru taldir hafa fengið klínískan bata eftir eina eða tvær meðferðir. Endurkomuhlutfallið fyrir stakar skemmdir var 5,6% (41/737). Samsvarandi endurkomuhlutfall fyrir kremgrunninn var 47% (8/17 sjúklingum) og 7,5% (6/80 sár).

Langtímaáhrif imiquimods voru borin saman við langtímaáhrif diclofenacs til útvortis notkunar í tveimur opnum, slembiröðuðum, stýrðum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geislunarhyrningu með tilliti til hættu á versnun í staðbundið eða ífarandi flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma, SCC). Meðferðir voru í samræmi við opinberar ráðleggingar. Ef meðferðarsvæðið í rannsókninni var ekki fullkomlega laust við vefskemmdir mátti hefja viðbótarmeðferðartímabil. Fylgst var með öllum sjúklingum þar til meðferð var hætt eða í allt að 3 ár eftir slembiröðun. Niðurstöðurnar eru fengnar með safngreiningu á báðum rannsóknunum.

Alls tóku 482 sjúklingar þátt í rannsóknunum og af þeim fékk 481 rannsóknarmeðferð. Af þeim fengu 243 sjúklingar meðferð með imiquimodi og 238 sjúklingar meðferð með diclofenaci til útvortis notkunar. Meðferðarsvæðið með geislunarhyrningu í rannsókninni var í hársverði þar sem hár var farið að þynnast eða andliti með samliggjandi svæði sem var u.þ.b. 40 cm<sup>2</sup> í báðum meðferðarhópunum sem voru í upphafi með 7 (miðgildi) dæmigerðar geislunarhyrningarskemmdir. Klínísk reynsla er fyrir hendi frá 90 sjúklingum sem fengu 3 eða fleiri meðferðartímabil með imiquimodi, 80 sjúklingar fengu 5 eða fleiri meðferðir með imiquimodi á þriggja ára rannsóknartímabilinu.

Hvað varðar aðalendapunktinn sem er vefjafræðileg versnun, þá urðu alls 13 af 242 sjúklingum (5,4%) í imiquimod hópnum og 26 af 237 sjúklingum (11,0%) í diclofenac hópnum fyrir vefjafræðilegri versnun sem leiddi til staðbundins eða ífarandi flöguþekjukrabbameins innan 3 ára. Munurinn er - 5,6% (95% CI: -10,7% til -0,7%). Hjá 4 af 242 sjúklingum (1,7%) í imiquimod hópnum og 7 af 237 sjúklingum (3,0%) í diclofenac hópnum varð vefjafræðileg versnun sem leiddi til ífarandi flöguþekjukrabbameins innan 3 ára.

Hjá alls 126 af 242 sjúklingum sem fengu meðferð með imiquimodi (52,1%) og 84 af 237 sjúklingum sem fengu útvortis meðferð með diclofenac (35,4%) voru einkenni að fullu horfin á meðferðarsvæðinu í viku 20 (þ.e. u.þ.b. 8 vikum eftir lok upphaflega meðferðartímabilsins), munurinn er 16,6% (95% CI: 7,7% til 25,1%). Líkurnar á að geislunarhyrningaskemmdir kæmu fram aftur voru metnar hjá

sjúklingum þar sem einkenni höfðu að fullu horfið á meðferðarsvæðinu. Sjúklingur var skilgreindur með endurkomin einkenni í þessum rannsóknum ef a.m.k. ein geislunarhyrningaskemmd kom fram á svæði sem hafði orðið að fullu laust við einkenni, endurkomin vefjaskemmd gat verið vefjaskemmd sem kom fram á sama svæði og vefjaskemmd sem áður hafði horfið eða nýgreind vefjaskemmd hvar sem er á meðferðarsvæðinu. Hættan á að geislunarhyrningaskemmdir komi aftur fram á meðferðarsvæðinu (samkvæmt skilgreiningu að framan) var 39,7% (50 af 126 sjúklingum) fram að mánuði 12 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með imiquimodi samanborið við 50,0% (42 af 84 sjúklingum) hjá sjúklingum sem fengu útvortis meðferð með diclofenaci, munurinn er -10,3% (95%CI: -23,6% til 3,3%) og 66,7% (84 af 126 sjúklingum) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með imiquimodi og 73,8% (62 af 84 sjúklingum) fyrir diclofenac til útvortis notkunar fram að mánuði 36, munurinn er -7,1% (95% CI: -19,0% til 5,7%).

Sjúklingur með geislunarhyrningaskemmdir sem hafa komið fram aftur (sjá skilgreiningu að framan) á meðferðarsvæði sem áður hafði orðið að fullu laust við einkenni hefur um 80% líkur á að verða aftur að fullu laus við einkenni eftir viðbótar meðferðartímabil með imiquimodi samanborið við u.þ.b. 50% líkur fyrir endurtekna meðferð með diclofenaci til útvortis notkunar.

## Börn

Samþykktu ábendingarnar vörtur á ytri kynfærum, geislunarhyrning og yfirborðslæg grunnfrumukrabbamein voru ekki rannsakaðar hjá börnum þar sem þær finnast yfirleitt ekki hjá þeim. Aldara krem var rannsakað í fjórum slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með kremgrunni á börnum á aldrinum 2 til 15 ára með frauðvörtur (imiquimod n=576, kremgrunnur=313). Ekki var hægt að sýna fram á virkni imiquimod við neina af þeim meðferðar áætlunum sem prófaðar voru (3x/viku í ≤16 vikur og 7x/viku í ≤ 8 vikur).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Vörtur á ytri kynfærum, yfirborðslæg grunnfrumukrabbamein og geislunarhyrning:

Minna en 0,9% af geislavirkt merktu imiquimod frásogaðist um húð hjá mönnum. Það litla magn sem frásogaðist og barst inn í blóðbraut skildist strax út með þvagi og saur í hlutfallinu 3:1. Ekkert mælanlegt magn (> 5 ng/ml) fannst í sermi, hvorki eftir útvortis notkun í eitt skipti né eftir endurtekna notkun.

Almennt aðgengi (frásog um húð) er reiknað út frá magni kolefnis, samsætu 14, (C14), af imiquimod í þvagi og saur.

Eftir notkun 5% imiquimod krems þrisvar sinnum í viku í 16 vikur hjá 58 sjúklingum með geislunarhyrningu (actinic keratosis) kom lágmarks almennt frásog í ljós. Frásog um húð breyttist ekki að marki frá fyrsta til síðasta skammtis í þessari rannsókn. Hámarksþéttni lyfsins í sermi í lok 16. viku var milli 9 og 12 klukkustunda og var 0,1 ng/ml þegar kremið var borið á andlit (12,5 mg, 1 einnota poki), 0,2 ng/ml, borið í hársvörð (25 mg, 2 pokar) og 1,6 ng/ml borið á hendur/handleggi (75 mg, 6 pokar). Hjá hópunum sem fengu krem í hársvörð og á hendur/handleggi var ekki notast við samanburð. Ekki kom fram að tengsl væru milli skammtastærðar og verkunar. Sýndarhelmingunartími var reiknaður og reyndist tífalt lengri en helmingunartíminn eftir gjöf undir húð í fyrri rannsókn, sem var 2 klukkustundir, sem bendir til þess að lyfið haldist lengi í húðinni. Hjá þessum sjúklingum fannst minna en 0,6% af notuðum skammti í þvagi í viku 16.

## Börn

Lyfjahvörf imiquimods voru rannsökuð eftir að það hafði verið borið á húð einu sinni eða oftar hjá börnum með frauðvörtur. Almenn útsetning sýndi fram á að frásog imiquimods eftir staðbundna notkun við frauðvörtum barna á aldrinum 6-12 ára væri lítið og sambærilegt við það sem sést hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og fullorðnum með geislunarhyrningu, eða yfirborðslægt grunnfrumukrabbamein. Hins vegar var frásogið meira hjá yngri sjúklingum (2-5 ára) en hjá fullorðnum, byggt á  $C_{max}$  gildum.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, stökkbreytingum og eituráhrifum á fóstur. Í fjögurra mánaða langri rannsókn á eituráhrifum á húð rotta varð greinileg lækkun á líkamsþyngd og aukning á þyngd milta við 0,5 og 2,5 mg/kg ; hliðstæðra einkenna varð ekki vart í fjögurra mánaða langri húðrannsókn í músum. Húðerting kom fram hjá báðum dýrategundum, sér í lagi við hærri skammta.

Rannsókn á krabbameinsáhrifum hjá músum sem stóð í tvö ár, og þar sem kremið var borið á þrjá daga í viku leiddi ekki til æxlismyndunar á meðferðarsvæðinu. Hærri tíðni lifraræxla kom fram hjá þeim músum sem voru meðhöndlaðar miðað við ómeðhöndlaðan samanburðarhóp. Hvað gerist er ekki þekkt, en þar sem frásög imiquimod um húð manna er lítið og það hefur ekki stökkbreytandi áhrif er áhætta fyrir menn ólíkleg með tilliti til almenns aðgengis. Enn fremur komu engin æxli í ljós í rannsókn sem stóð í 2 ár á krabbameinsvaldandi áhrifum imiquimod eftir inntöku í rottum.

Imiquimod krem var metið í rannsóknum (bioassay) á krabbameinsvaldandi áhrifum ljóss (photocarcinogenicity) á hárlausar albínóamýs sem voru útsettar fyrir útfjólublárrí geislun sem líktist sólarljósi. Dýrin fengu imiquimod krem þrisvar sinnum í viku og geislun 5 daga í viku í 40 vikur. Fylgst var með músunum í 12 vikur til viðbótar, alls í 52 vikur. Æxli komu fyrir fram og oftar í hópnum sem fékk kremgrunninn miðað við hópinn sem útsettur var fyrir litlum skömmtum útfjólublárrar geislunar. Hvaða þýðingu þetta hefur hjá mönnum er ekki þekkt. Staðbundin notkun imiquimod krems hafði enga aukningu á æxlum í főr með sér við neinn skammt þegar borið var saman við hópinn sem fékk kremgrunninn.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Ísosterínsýra  
bensýlalkóhól  
cetýlalkóhól  
sterýlalkóhól  
hvítt mjúkt paraffín  
pólýsorbát 60,  
sorbítansterat  
glýseról  
metýlhýdroxýbensóat (E 218)  
própýlhýdroxýbensóat (E 216)  
xantangúmmí  
hreinsað vatn.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærra hitastig en 25 °C.  
Ekki á að nota innihald úr pokum sem hafa áður verið opnaðir.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

Askja með 12 eða 24 einnota polyester/álþynnu poka. Í hverjum poka er 250 mg af kremi. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/98/080/001-002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18/09/1998  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 03/09/2008

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Þýskaland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskytt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### 1. HEITI LYFS

Aldara 5% krem  
imiquimod

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki með 250 mg af kremi inniheldur 12,5 mg af imiquimod (5%).  
100 mg af kremi innihalda 5 mg af imiquimod

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: ísósterínsýra, bensýlalkóhól, cetýlalkóhól, sterýlalkóhól, hvítt mjúkt paraffin, pólýsorbitat 60, sorbitansterat, glýseról, metýlhýdroxýbensóat (E 218), própýlhýdroxýbensóat (E 216), xantangúmmí, hreinsað vatn.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli með lyfinu.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Krem  
12 poka. Í hverjum poka eru 250 mg af kremi.  
24 poka. Í hverjum poka eru 250 mg af kremi.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar á húð

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einnota. Fleygið opnum poka með afgangs kremi.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hitastig en 25 °C

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Aldara

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**TEXTI Á POKA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Aldara 5% krem  
imiquimod  
Til notkunar á húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

250 mg krem

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Aldara 5% krem imiquimod

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Aldara krem og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að nota Aldara krem
3. Hvernig nota á Aldara krem
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aldara krem
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Aldara krem og við hverju er það notað

Aldara krem má nota við þrenns konar mismunandi sjúkdómum. Læknirinn getur ávísað Aldara kremi til meðferðar á:

- Vörtum (condylomata acuminata) á ytri kynfærum og við endaþarmsop
- Yfirborðslægu grunnfrumkrabbameini.  
Þetta er algeng tegund húðkrabbameina sem er hægvaxta og mjög litlar líkur eru á dreifingu til annarra hluta líkamans. Það kemur yfirleitt fram hjá miðaldra eða eldra fólki, einkum þeim sem eru ljósir á húð og hafa verið mikið í sól. Ef grunnfrumkrabbamein er ekki meðhöndlað getur það valdið lýtum, einkum í andliti og þess vegna er mikilvægt að það greinist snemma og verði meðhöndlað.
- Geislunarhyrningu  
Geislunarhyrning er myndun hrjúfra húðsvæða hjá þeim sem eru mikið í sól á lífsleiðinni. Geislunarhyrning getur verið húðlit, gráleit, bleik, rauð eða brún. Hún getur verið óupphleypt og hreistruð eða upphleypt, hrjúf, hörð og vörtukennd. Aldara á aðeins að nota á óupphleypta geislunarhyrningu á andliti og í hársverði hjá sjúklingum með heilbriggt ónæmiskerfi, þegar læknirinn hefur ákveðið að Aldara sé sú meðferð sem eigi best við.

Aldara krem hjálpar ónæmiskerfi líkamans við að framleiða náttúruleg efni sem hjálpa til við að ráða við yfirborðslæg grunnfrumkrabbamein, geislunarhyrningu eða veiruna sem veldur vörtunum.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Aldara krem

##### Ekki má nota Aldara krem

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir imiquimod eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Aldara krem er notað.

- Hafir þú notað Aldara krem eða önnur svipuð lyf áður þarf að láta læknum vita af því áður en þessi meðferð hefst.
- Ef þú ert með sjálfnámissjúkdóm.
- Ef þú hefur gengist undir líffæraígræðslu.
- Ekki nota Aldara krem fyrr en svæðið, sem á að meðhöndla, hefur gróið eftir undangengna lyfjagjöf eða skurðaðgerð.
- Forðast skal að lyfið komist í snertingu við augu, varir og nasir. Ef slíkt gerist fyrir slysi, skal þvo kremið af með vatni.
- Kremið á ekki að nota innvortis.
- Ekki nota meira krem en lækningin hefur ráðlagt.
- Ekki má hylja vörtunarmál með plástri eða umbúðum eftir að kremið hefur verið borið á.
- Finnir þú fyrir miklum óþægindum á meðferðarsvæðinu á að þvo kremið af með mildri sápu og vatni. Um leið og óþægindin hverfa má hefja meðferð að nýju.
- Láttu læknum vita ef blóðkornafjöldi er óeðlilegur.

Vegna verkunar Aldara er hugsanlegt að bólga, sem fyrir er á meðferðarsvæðinu, aukist.

- Ef þú ert í meðferð við vörtum á kynfærum skaltu fylgja þessum viðbótarvarúðarráðstöfunum:

Karlar með vörtur undir forhúðinni ættu að draga hana upp daglega og þvo vel svæðið undir henni. Ef það er ekki gert daglega er líklegra að það valdi forhúðarþrengingu, bólgu og húðsliti og verði til þess að erfitt sé að draga forhúðina upp. Ef þessara einkenna verður vart á að hætta meðferð strax og hafa samband við læknum.

Ef þú ert með opin sár: ekki bera kremið á fyrr en sárin eru að fullu gróin.

Ef þú ert með innri vörtur: ekki bera kremið í þvagrás, fæðingarveg, á legháls eða inn í endaparm.

Þú átt ekki að endurtaka meðferðina ef þú átt við alvarleg vandamál að stríða í sambandi við ónæmiskerfið, vegna veikinda eða vegna lyfja sem þú tekur. Ef þig grunar að þetta geti átt við þig, talaðu þá við læknum.

HIV jákvæðir sjúklingar eiga að segja læknum frá því, þar sem ekki hefur verið sýnt fram á að Aldara krem hafi áhrif hjá HIV jákvæðum sjúklingum. Ef þú ákveður að hafa kynmök meðan þú ert enn með vörtur skaltu bera kremið á vörtunarmál eftir kynmök - en ekki á undan -. Aldara krem getur dregið úr vörn smokks og hettu og því á ekki að hafa það á við kynmök.

Athugið! Aldara krem kemur ekki í veg fyrir að aðrir smitist af alnæmi eða af öðrum kynsjúkdómum.

- Ef þú ert í meðferð vegna grunnfrumkrabbameins eða geislunarhyrningar skaltu fylgja þessum viðbótarvarúðarráðstöfunum:

Ekki nota sólarlampa eða sólarbekki og forðastu sólarljós eins og hægt er meðan á meðferð með Aldara kremi stendur. Vertu í fatnaði sem hylur húðina og með barðastóran hatt þegar þú ert úti.

Líklegt er að meðferðarsvæðið verði talsvert frábrugðið eðlilegri húð að útliti meðan meðferð varir og þar til húðin hefur gróið.

## Börn og unglingar

Notkun fyrir börn og unglinga er ekki ráðlögð.

## Notkun annarra lyfja samhliða Aldara kremi

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki er vitað til þess að önnur lyf hafi áhrif á Aldara krem.

## Meðganga og brjóstgjöf

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Þú verður að láta lækninn vita af því ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Hann fer þá yfir áhættu og ávinning þess að nota Aldara krem á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum benda hvorki til beinna né óbeinna, skaðvænlegra áhrifa á meðgöngu.

Þú skalt ekki gefa barni brjóst meðan á meðferð með Aldara kremi stendur því ekki er vitað hvort imiquimod berist yfir í brjóstamjólk.

## Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## Aldara krem inniheldur metýlhýdroxýbensóat, própýlhýdroxýbensóat, cetýlalkóhól og sterýlalkóhól og benzýlalkóhól

Metýlhýdroxýbensóat (E 218) og própýlhýdroxýbensóat (E 216) geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum). Cetýlalkóhól og sterýlalkóhól geta valdið staðbundnum viðbrögðum í húð (t.d. snertiexem).

Þetta lyf inniheldur 5 mg af benzýlalkóhóli í hverjum skammtapoka. Benzýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum og vægri staðbundinni ertingu.

## 3. Hvernig nota á Aldara krem

### Börn og unglíngar:

Notkun fyrir börn og unglíngar er ekki ráðlögð.

### Fullorðnir:

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þvoið hendur vandlega fyrir og eftir að kremið hefur verið borið á. Meðferðarsvæðið á ekki að hylja með plástri eða öðrum sáraumbúðum eftir að Aldara krem hefur verið borið á.

Opnið nýjan poka í hvert sinn sem nota á krem. Hendið pokanum með afgangskremi eftir notkun. Pokann má ekki geyma til að nota síðar.

Hve oft kremið er notað og meðferðarlengd er mismunandi eftir því hvort um vörtur, grunnfrumukrabbamein eða geislunarhyrningu er að ræða (sjá sérstakar leiðbeiningar fyrir hvert tilvik).

## Aldara Krem Notkunarleiðbeiningar



- **Ef þú ert í meðferð vegna vartna á kynfærum:**

Notkunarleiðbeiningar – (mánud., miðvikud. og föstud.)

1. Þvoðu þér um hendurnar áður en þú ferð í rúmið, svo og svæðið sem þú ætlar að bera á, með mildri sápu. Þurrkaðu þér vandlega á eftir.
2. Opnaðu nýjan poka og þrýstu svolitlu kremi á fingurgóminn.
3. Berðu þunnt lag af Aldara kremi á hreint, þurr t vörtusvæði og nuddaðu kreminu varlega inn í húðina þar til það hverfur.
4. Þegar kremið hefur verið borið á skaltu henda pokanum og þvo hendurnar með sápu og vatni.
5. Láttu Aldara krem liggja á vörtunum í 6–10 klst. Ekki fara í bað eða sturtu á meðan.
6. Eftir 6–10 klst. er svæðið, sem Aldara kremið var borið á, þvegið með mildri sápu og vatni.

Aldara krem skal bera á þrisvar sinnum í viku. Til dæmis getur þú borið kremið á mánudag, miðvikudag og föstudag. Einn poki inniheldur nægilegt krem til að þekja 20 cm<sup>2</sup> vörtusvæði.

Karlar með vörtur undir forhúðinni eiga að draga forhúðina upp á hverjum degi og þvo svæðið undir henni vel. (sjá kafla 2 „Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Aldara krems“).

Aldara krem á að halda áfram að nota samkvæmt leiðbeiningunum þar til vörtturnar hverfa alveg (vörtturnar hverfa á 8 vikum hjá helmingnum af þeim konum, þar sem vörtturnar hverfa og á 12 vikum hjá helmingnum af þeim körlum þar sem vörtturnar hverfa, en hjá sumum sjúklingum geta þær horfið á aðeins 4 vikum).

Ekki nota Aldara krem lengur en 16 vikur í hverri meðferðarlotu gegn vörtum.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Aldara kremi vera of mikil eða of lítil.

- **Ef þú ert í meðferð vegna grunnfrumukrabbameins:**

Notkunarleiðbeiningar – (mánud., þriðjud., miðvikud., fimmtud. og föstud.)

1. Þvoðu þér um hendur áður en þú ferð í rúmið með mildri sápu og vatni, svo og meðferðarsvæðið. Þurrkaðu þér vel.
2. Opnaðu nýjan poka og kreistu svolítið krem á fingurgóminn.
3. Berðu Aldara kremið á sýkta svæðið og um það bil 1 cm út fyrir það. Nuddaðu kreminu varlega inn í húðina þar til það hverfur.
4. Fleygðu opna pokanum eftir notkun. Þvoðu þér um hendur með sápu.
5. Láttu Aldara kremið vera á húðinni í um það bil 8 klukkustundir. Farðu hvorki í bað né sturtu á þessum tíma.
6. Þvoðu svæðið sem Aldara var borið á með mildri sápu og vatni eftir um það bil 8 klukkustundir.

Berðu nægilegt Aldara krem á til að þekja meðferðarsvæðið og um það bil 1 cm út frá því á hverjum degi, 5 daga í röð í hverri viku í 6 vikur. Berðu kremið til dæmis á þig á mánudegi til föstudags. Berðu þá ekki á þig krem laugardag og sunnudag.

- **Ef þú ert í meðferð vegna geislunarhyrningar:**

Notkunarleiðbeiningar – (mánud., miðvikud. og föstud.)

1. Þvoðu þér um hendur áður en þú ferð í rúmið með mildri sápu og vatni, svo og meðferðarsvæðið. Þurrkaðu þér vel.
2. Opnaðu nýjan poka og kreistu svolítið krem á fingurgóminn.
3. Berðu kremið á meðferðarsvæðið. Nuddaðu kreminu varlega inn í húðina þar til það hverfur.
4. Fleygðu opna pokanum eftir notkun. Þvoðu þér um hendur með sápu.

5. Láttu Aldara vera á húðinni í 8 klukkustundir. Farðu hvorki í bað né sturtu á þessum tíma.
6. Þvoðu svæðið sem Aldara var borið á með mildri sápu og vatni eftir um það bil 8 klukkustundir.

Berðu Aldara krem á þrisvar sinnum í viku. Berðu kremið til dæmis á þig á mánudegi, miðvikudegi og föstudegi. Einn poki inniheldur nægilegt krem til að þekja 25 cm<sup>2</sup> svæði. Haltu meðferðinni áfram í fjórar vikur. Fjórum vikum eftir að fyrstu meðferð lýkur metur lækurinn húðina. Hafi blettirnir ekki allir horfið getur reynst nauðsynlegt að halda meðferðinni áfram í fjórar vikur til viðbótar.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef of mikið af kremi er borið á vörturnar á að þvo umfram magn af með mildri sápu og vatni. Meðferð má halda áfram um leið og erting í húð, ef einhver verður, er horfin.

Ef kremið er tekið inn fyrir slysi á að hafa samband við lækni.

### **Ef gleymist að nota Aldara krem**

Ef kremið gleymist einu sinni skaltu bera það á strax og þú manst eftir því og halda síðan meðferð áfram samkvæmt upphaflegri meðferðaráætlun. Ekki bera kremið á þig oftar en einu sinni á dag.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 sjúklingum)

Algengar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 sjúklingum)

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum)

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 1.000 sjúklingum)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 sjúklingum).

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafa skal samband við lækinn eða lyfjafræðing um leið og óþæginda verður vart, meðan á notkun Aldara krems stendur.

Húðlitur sumra sjúklinga getur breyst á því svæði sem Aldara krem hefur verið borið á.

Þessar breytingar eru yfirleitt tímabundnar, en geta þó verið viðvarandi hjá sumum sjúklingum.

Ef húðin þolir kremið illa, á að hætta notkun þess og þvo kremið af með mildri sápu og vatni. Hafa á samband við lækni eða lyfjafræðing.

Fækkun blóðkorna hefur komið í ljós hjá nokkrum sjúklingum. Fækkun blóðkorna getur aukið næmi fyrir sýkingum, auðveldað myndun marbletta eða valdið þreytu. Ef eitthvert þessara einkenna kemur fram skal láta lækinn vita.

Sumir sjúklingar með sjálfmæmissjúkdóma gætu fundið fyrir versnun. Látið lækinn vita ef vart verður við breytingar meðan á meðferð með Aldara kremi stendur.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá alvarlegum áhrifum á húð. Við sár eða bletti, sem í fyrstu eru litlir og rauðir en fara stækkandi, hugsanlega með einkennum eins og kláða, hita, almennri vanlíðan, liðverkjum, sjóntruflunum, sviða, verk eða kláða í augum og munnsárum á að hætta notkun Aldara krems og hafa tafarlaust samband við lækinn.

Nokkrir sjúklingar hafa orðið varir við hárlós á meðferðarsvæðinu eða þar í kring.

● Ef þú ert í meðferð vegna vartna á kynfærum:

Margar af aukaverkunum verða vegna staðbundinna áhrifa á húð.

**Mjög algengar** aukaverkanir eru roði (61% sjúklinga), fleiður (30% sjúklinga), flögnun eða bólga. Herslismyndun undir húð, lítil opin sár, hrúður sem myndast við batann og litlar blöðrur undir húðinni geta einnig komið fram. Einnig getur kláði (32% sjúklinga) komið fram, sviði (26% sjúklinga) eða verkur (8% sjúklinga) á því svæði, sem hefur verið meðhöndlað með Aldara kremi. Flest þessara einkenna eru væg og hverfa oftast innan tveggja vikna eftir að notkun er hætt.

**Algeng** aukaverkun (4% sjúklinga eða færri) er höfuðverkur, sjaldgæfari aukaverkanir eru hiti og influensulík einkenni og verkir í liðum og vöðvum, legsig, sársauki hjá konum við samfarir, rístruflanir, aukin svitamyndun, lasleikatilfinning, einkenni frá meltingarfærum, suð fyrir eyrum, roði, þreyta, svimi, mígreni, náladofi, svefnleysi, þunglyndi, lystarleysi, bólgur eitlar, bakteríu-, veiru- og sveppasýking (t.d. frunsur), sýking í leggöngum, m.a. þruska, hósti og kvef með særindum í hálsi.

Einstaka tilvik eru um alvarlegar og sársaukafullar aukaverkanir, einkum þegar meira krem hefur verið notað en ráðlagt er. Tilvik eru um sársaukafull viðbrögð frá húð á kynfærum kvenna sem hefur gert það að verkum að erfitt getur verið að kasta vatni. Leita skal læknishjálpar strax ef þetta gerist.

● Ef þú ert í meðferð vegna grunnfrumukrabbameins:

Margar aukaverkana Aldara krems stafa af staðbundnum áhrifum á húðina. Staðbundin svörun í húð getur verið merki um lyfið verki eins og til er ætlast.

**Mjög algeng** aukaverkun er kláði á meðferðarsvæðinu.

**Algengar** aukaverkanir eru: náladofi, lítil bólgusvæði í húðinni, verkur, sviði, erting, blæðing, roði eða útbrot.

Ef þessi áhrif valda þér miklum óþægindum skaltu tala við lækinn. Hugsanlega lætur hann þig gera nokkurra daga hlé á notkun Aldara kremsins. Ef merki eru um gröft eða aðrar vísbendingar um sýkingu skaltu ræða það við lækinn. Algengar aukaverkanir, sem tengjast ekki húðinni, eru t.d. bólgur eitlar og bakverkur.

**Sjaldgæfari** aukaverkanir sem sumir sjúklinga finna fyrir, eru breytingar á meðferðarsvæði (útferð, bólga, þroti, hrúðurmyndun, fleiður, blöðrur, húðbólga) eða erting, lasleikakenn, munnþurrkur, influensulík einkenni og þreyta.

● Ef þú ert í meðferð vegna geislunarhyrningar:

Margar aukaverkana Aldara krems stafa af staðbundnum áhrifum á húðina. Staðbundin svörun í húð getur verið merki um lyfið verki eins og til er ætlast.

**Mjög algeng** aukaverkun er kláði á meðferðarsvæðinu.

**Algengar** aukaverkanir eru m.a.: verkur, sviði, erting eða roði.

Ef áhrif á húð veldur miklum óþægindum skaltu tala við lækinn. Hugsanlega lætur hann þig gera nokkurra daga hlé á notkun Aldara kremsins (þ.e. gera nokkurra daga hlé á meðferðinni). Ef merki eru um gröft eða annað sem bendir til sýkingar skaltu ræða það við lækinn. Algengar aukaverkanir, sem tengjast ekki húðinni, eru t.d. höfuðverkur, lystarleysi, ógleði, vöðvaverkir, liðverkir og þreyta.

**Sjaldgæfari** aukaverkanir, sem sumir sjúklinga finna fyrir, eru breytingar á meðferðarsvæði (blæðing, bólga, útferð, viðkvæmni, þroti, bólgusvæði í húð, náladofi, hrúður- og örmyndun, fleiður og hita- eða óþægindakenn) eða bólga í nefslímhúð, nefstífla, influensueinkenni eða svipuð einkenni, þunglyndi, erting í augum, þroti í

augnlokum, verkur í koki, niðurgangur, geislunarhyrning, roði, bólga í andliti, sár, verkir í útlimum, hiti, lasleikakennd og skjálfti.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Aldara krem**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið ekki við hærra hitastig en 25 °C.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskju og merkimiða eftir EXP.

Ekki á að nota krem úr pokum sem hafa verið opnaðir áður.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Aldara krem inniheldur**

- Virka innihaldsefni er imiquimod. Í hverjum poka eru 250 mg af kremi (í 100 g af kremi eru 5 mg af imiquimod).
- Önnur innihaldsefni eru ísósterínsýra, bensýlalkóhól, cetýlalkóhól, sterýlalkóhól, hvítt, mjúkt paraffín, pólýsorbitat 60, sorbítansterat, glýseról, metýlhýdroxýbensóat (E 218), própýlhýdroxýbensóat (E 216), xantangúmmi, hreinsað vatn (sjá einnig kafla 2 „Aldara krem inniheldur methýlhýdroxýbensóat, própýlhýdroxýbensóat, cetýlalkóhól, sterýlalkóhól og benzýlalkóhól“).

### **Lýsing á útlit Aldara kremi og pakkningastærðir**

- Hver poki með Aldara 5% kremi inniheldur 250 mg af hvítu/gulleitu kremi.
- Hver askja inniheldur 12 eða 24 einnota poka úr pólýester/álþynnu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

### **Markaðsleyfishafi**

Viatris Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írland

### **Framleiðandi**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling

## Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### **België/Belgique/Belgien**

Viatris

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatris

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

### **България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

### **Magyarország**

Viatris Healthcare Kft.

1138 Budapest

Váci út 150.

Tel: +36 1 465 2100

### **Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited

Upper Cross Road

Marsa, MRS 1542

Tel: +356 21 22 01 74

### **Danmark**

Viatris ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

### **Nederland**

Mylan Healthcare B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

Tel: +31 (0)20 426 3300

### **Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

### **Norge**

Viatris AS

Hagaløkkveien 26

1383 Asker

Tlf: +47 66 75 33 00

### **Eesti**

Viatris OÜ

Tel: +372 63 63 052

### **Österreich**

Viatris Austria GmbH

Guglgasse 15

1110 Wien

Tel: + 43 (0)1 86 390 0

### **Ελλάδα**

Viatris Hellas Ltd Τηλ: +30 210 010 0002

### **Polska**

Viatris Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

Tel: +48 22 546 6400

### **España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

### **Portugal**

Viatris Healthcare, Lda.

Av. D. João II,

Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4

1990-095 Lisboa

Tel: +351 214 127 200

### **France**

Viatris Santé

1 bis place de la Défense – Tour Trinity

92400 Courbevoie Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

### **România**

BGP PRODUCTS SRL

Tel.: +40372 579 000



**Hrvatska**

Viatri Hrvatska d.o.o.  
Koranska 2  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 2350 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Viatri Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatri Oy  
Vaisialantie 2-8/Vaisialavägen 2-8  
02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður (MM/YYYY).**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.  
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.