

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Aldara 5% kräm

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 12,5 mg imikvimod i 250 mg kräm (5%).
100 mg kräm innehåller 5 mg imikvimod.

Hjälpämnen med kända effekter:

metylhydroxibensoat (E218) 2,0 mg/g kräm

propylhydroxibensoat (E216) 0,2 mg/g kräm

cetylalkohol 22,0 mg/g kräm

stearylalkohol 31,0 mg/g kräm

bensylalkohol 20,0 mg/g kräm

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Kräm

Vit till svagt gul kräm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imikvimodkräm är avsedd för topikal behandling av:

Utvärtes genitala och perianala vårtor (Condylomata acuminata) hos vuxna

Små ytliga basaliom (basalcellscarcinom, sBCC) hos vuxna

Kliniskt representativa, icke-hyperkeratotiska, icke-hypertrofiska aktiniska keratoser (AK) i ansiktet eller på skalpen hos immunkompetenta vuxna när lesionernas storlek eller antal begränsar effekt och/eller accepterbarhet av kryoterapi och när andra topikala behandlingsalternativ är kontraindicerade eller mindre lämpliga.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Applikationsfrekvens och behandlingstid med imikvimodkräm är olika för varje indikation.

Utvärtes genitala vårtor hos vuxna:

Imikvimodkräm appliceras 3 gånger i veckan (t ex måndag, onsdag och fredag; eller tisdag, torsdag och lördag) före normal insomningstid och ska lämnas kvar på huden i 6 till 10 timmar. Behandling med imikvimodkräm ska fortsätta tills synliga genitala eller perianala vårtor försvunnit eller i högst 16 veckor per vårtepisod.

För appliceringsmängd se avsnitt 4.2 Administreringssätt.

Ytligt basaliom hos vuxna:

Applicera imikvimodkräm under 6 veckor, 5 gånger i veckan (exempel: måndag till fredag) före normal insomningstid och låt den vara kvar på huden i ungefär 8 timmar.

För appliceringsmängd se 4.2 Administreringsätt.

Aktinisk keratos hos vuxna

Behandlingen bör inledas och följas upp av en läkare. Applicera imikvimodkräm 3 gånger i veckan (exempel: måndag, onsdag och fredag) under fyra veckor före normal insomningstid och låt den vara kvar på huden i ungefär 8 timmar. Applicera tillräckligt mycket kräm för att täcka området som ska behandlas. Efter en behandlingsfri period på 4 veckor ska utläkning av AK bedömas. Om någon lesion kvarstår i det behandlade området upprepas behandlingen under ytterligare fyra veckor.

Maximal rekommenderad dos är en dospåse.

Ett uppehåll i behandlingen bör övervägas om kraftiga lokala inflammatoriska reaktioner uppstår (se avsnitt 4.4) eller om en infektion observeras på behandlingsstället. Vid infektion bör även andra lämpliga åtgärder vidtas. Den enskilda behandlingsperioden bör inte utsträckas längre än 4 veckor, inte heller till följd av missade doser och behandlingsuppehåll,

Om det behandlade området inte är fullständigt utläkt vid uppföljningsundersökning cirka 8 veckor efter den senaste 4-veckors behandlingscykeln, kan ytterligare en 4-veckors behandlingscykel med Aldara övervägas.

En annan behandling rekommenderas om de behandlade lesionerna inte svarat tillräckligt på Aldara.

Aktiniska keratoslesioner som har läkt ut efter en eller två behandlingscykler och sedan återkommer, kan behandlas med ytterligare en eller två behandlingscykler med Aldara kräm efter åtminstone ett 12-veckors uppehåll i behandlingen (se avsnitt 5.1).

Information gällande alla indikationer:

Om ett doseringstillfälle glömts, ska patienten applicera krämen så fort som han/hon kommer ihåg det och sedan ska han/hon fortsätta enligt det ordinarie schemat. Krämen ska emellertid inte appliceras mer än en gång under en och samma dag.

Pediatrisk population

Användning på barn rekommenderas inte. Det finns ingen data tillgänglig för användning av imikvimod på barn och ungdomar för de godkända indikationerna. Aldara ska inte användas på barn med molluscum contagiosum på grund av avsaknad av effekt för denna indikation (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Utvärtes genitala vårtor:

Imikvimodkräm appliceras i ett *tunt* lager och masseras in i det rena vårtområdet tills krämen absorberats in i huden. Ska endast appliceras på angripna områden. Får inte appliceras på invärtes ytor. Imikvimodkräm appliceras före normal insomningstid. Under

den följande 6 till 10 timmars perioden ska dusch och bad undvikas. Efter denna period är det viktigt att kvarvarande kräm på det behandlade området tvättas bort med mild tvål och vatten. Applicering av alltför stor mängd kräm på huden eller förlängd hudkontakt kan leda till svåra reaktioner på appliceringsstället (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9). En engångspåse räcker till att täcka en 20 cm² stor yta med vårtor. Påsarna ska inte återanvändas när de en gång har öppnats.

Händerna bör tvättas noga före och efter applicering av kräm. Icke omskurna män som behandlas för vårtor under förhuden, bör dra tillbaka förhuden och tvätta området dagligen (se avsnitt 4.4).

Ytligt basaliom:

Innan imikvimodkräm appliceras bör patienterna tvätta behandlingsområdet med mild tvål och vatten samt torka noga. Tillräckligt med kräm bör appliceras för att täcka behandlingsområdet, samt en centimeter av huden som omger tumören. Krämen bör smörjas in i behandlingsområdet tills den absorberats in i huden. Krämen bör appliceras före normal insomningstid och vara kvar på huden under ungefär 8 timmar. Under denna tid bör dusch och bad undvikas. Efter denna tid är det viktigt att kvarvarande kräm på det behandlade området tvättas bort med mild tvål och vatten.

Dospåsar som en gång har öppnats ska inte återanvändas. Händerna ska tvättas noga före och efter applicering av kräm.

Den behandlade tumörens svar på imikvimodkräm bör bedömas 12 veckor efter avslutad behandling. Om den behandlade tumören visar ofullständigt svar, bör en annan behandling användas (se avsnitt 4.4).

Patienten kan ta en viloperiod på flera dagar (se avsnitt 4.4) om den lokala hudreaktionen på imikvimodkräm orsakar svåra obehag för patienten eller om en infektion konstateras på behandlingsstället. I det senare fallet bör andra lämpliga åtgärder vidtas.

Aktinisk keratos:

Innan imikvimodkräm appliceras bör patienten tvätta behandlingsområdet med mild tvål och vatten samt torka noga. Tillräckligt med kräm bör appliceras för att täcka behandlingsområdet. Krämen bör masseras in i behandlingsområdet tills den absorberat in i huden. Krämen bör appliceras före normal insomningstid och vara kvar på huden under ungefär 8 timmar. Under denna tid bör dusch och bad undvikas. Efter denna tid är det viktigt att kvarvarande kräm på det behandlade området tvättas bort med mild tvål och vatten. Dospåsar som en gång har öppnats ska inte återanvändas. Händerna ska tvättas noga före och efter applicering av kräm.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Utvärtes genitala vårtor, ytligt basaliom och aktinisk keratos:

Undvik kontakt med ögonen, läppar och näsborrar.

Imikvimodkräm kan förvärra inflammatoriska hudtillstånd.

För patienter med autoimmun sjukdom ska imikvimodkräm användas med försiktighet (se avsnitt 4.5). Balansen mellan nytta av imiquimodbehandling och risken förbunden med en eventuell försämring av den autoimmuna sjukdomen bör övervägas för dessa patienter.

Imikvimodkräm ska användas med försiktighet hos patienter som har genomgått organtransplantation (se avsnitt 4.5). Balansen mellan nytta av imiquimodbehandling och risken förbunden med en eventuell avstötning av organ eller transplanterat-mot-värd sjukdom bör övervägas för dessa patienter.

Användning av imikvimodkräm rekommenderas inte innan huden läkt efter tidigare läkemedels-behandling eller kirurgiskt ingrepp. Applicering av krämen på skadad hud kan leda till ökat systemiskt upptag av imikvimod , vilket leder till en ökad risk för biverkningar (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Ocklusionsförband rekommenderas inte vid behandling med imikvimodkräm.

Hjälpämnenäna metylhydroxibensoat (E218) och propylhydroxibensoat (E216) kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda). Cetylalkohol och stearylalkohol kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem). Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

Lokala intensiva inflammatoriska reaktioner, däribland vätskande hud eller huderosion kan i sällsynta fall förekomma efter endast ett fåtal appliceringar av imikvimodkräm. Lokala inflammatoriska

reaktioner kan åtföljas eller till och med föregås av systemiska influensaliknande tecken och symtom som sjukdomskänsla, pyrexia, illamående, myalgi och rigor. Ett avbrott i behandlingen bör övervägas.

Imikvimod bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt hematologisk reserv (se avsnitt 4.8d).

Utvärtes genitala vårtor:

Begränsad erfarenhet föreligger gällande användning av imikvimodkräm vid behandling av män med vårtor under förhuden. Säkerhetsdata för icke omskurna män behandlade med imikvimodkräm tre gånger per vecka och som utfört daglig förhudstvätt, understiger 100 patienter. I andra studier, där rutinen av förhudstvätt ej följts, uppstod två fall av svår förhudsförträngning och ett fall av striktur, vilka ledde till omskärelse. Behandling i denna patientgrupp rekommenderas därför endast för män som kan och är villiga att följa rutinen med förhudstvätt. Tidiga tecken på striktur innefattar lokala hudreaktioner (t.ex. erosion, sårbildning, ödem, induration), eller ökad svårighet att dra tillbaka förhuden. Om dessa symtom uppstår, bör behandlingen omedelbart avbrytas.

Baserat på nuvarande kunskap rekommenderas inte behandling av uretrala, intravaginala, cervikala eller intraanala vårtor. Behandling med imikvimodkräm bör inte påbörjas på vävnader med öppna sår eller skador förrän området har läkt.

Lokala hudreaktioner som erytem, erosion, exkoration, fjällning/flagning samt ödem är vanliga. Andra lokala reaktioner

som induration, sårbildning, krustor och blåsor har också rapporterats. Om oacceptabel hudreaktion uppkommer, ska kvarvarande kräm tvättas bort med mild tvål och vatten. Behandling med imikvimodkräm kan återupptas när hudreaktionen lindrats.

Risken för svåra lokala hudreaktioner kan öka vid användning av större doser imikvimod än de rekommenderade (se avsnitt 4.2). I sällsynta fall har dock allvarliga lokala reaktioner, som krävt behandling och/eller orsakat tillfällig funktionsnedsättning, observerats även hos patienter som har använt imikvimod enligt instruktionerna. När sådana reaktioner har inträffat i meatus uretrae, har vissa kvinnor upplevt svårighet att urinera. Detta har ibland krävt akut katetrisering och behandling av det angripna området.

Det saknas klinisk erfarenhet av behandling med imikvimodkräm omedelbart efter behandling med andra kutant applicerade läkemedel för behandling av utvärtes genitala eller perianala vårtor.

Imikvimodkräm ska tvättas bort från huden före sexuell aktivitet. Imikvimodkräm kan försvaga kondomer och pessar, och därför avråds från samtidig användning av imikvimodkräm. Alternativa preventivmetoder bör övervägas.

Hos patienter med försvagat immunsystem rekommenderas inte upprepade behandling med imikvimodkräm.

Trots att begränsade data har visat en ökad frekvens på vårtminskning hos HIV-positiva patienter, så har imikvimodkräm

inte visat fullgod effekt vad gäller eliminering av vårtor hos denna patientgrupp.

Ytligt basaliom:

Imikvimod har inte utvärderats för behandling av basaliom inom 1 cm från ögonlock, näsa, läppar eller hårfäste.

Under behandling och tills huden har läkt kommer huden troligen att se märkbart annorlunda ut än normal hud. Lokala hudreaktioner är vanliga, men dessa reaktioner minskar vanligen i intensitet under behandlingen eller försvinner efter avslutad behandling med imikvimodkräm. Det finns ett samband mellan hur snabbt fullständig utläkning av basaliomet sker och intensiteten hos de lokala hudreaktionerna (t.ex. erytem). Dessa lokala hudreaktioner kan ha samband med stimulering av det lokala immunsvaret. Vid behov på grund av patientens obehag eller svårighetsgraden av den lokala hudreaktionen, kan patienten ta en viloperiod på flera dagar. Behandlingen med imikvimodkräm kan återupptas när hudreaktionen har lindrats.

Kliniskt utfall av behandlingen kan fastställas efter nybildning av den behandlade huden ungefär 12 veckor efter avslutad behandling.

Ingen klinisk erfarenhet finns för användning av imikvimodkräm hos patienter med försvagat immunsystem.

Ingen klinisk erfarenhet finns av patienter med återkommande och tidigare behandlade basaliom, därför rekommenderas inte användning av imikvimod för tidigare behandlade tumörer.

Data från en öppen klinisk prövning tyder på att det är mindre troligt att stora tumörer ($> 7,25 \text{ cm}^2$) svarar på imikvimodterapi.

Det behandlade hudområdet bör skyddas från solljus.

Aktinisk keratos

Lesioner som är kliniskt atypiska för AK eller misstänkt maligna bör man ta biopsier på för att fastställa lämplig behandling.

Imikvimod har inte utvärderats för behandling av aktiniska keratoser på ögonlocken, insidan av näsborrar eller öron eller innanför läpparnas röda område.

Det finns mycket begränsade data avseende användning av imikvimod för behandling av aktiniska keratoser med annan anatomisk lokalisering än ansikte och skalp. Tillgängliga data för aktinisk keratos på underarmar och händer ger inte stöd för effekt vid denna indikation och sådan behandling rekommenderas därför inte.

Imikvimod rekommenderas inte för behandling av AK-lesioner med markerad hyperkeratos eller hypertrofi som ses vid hudhorn (cornu cutanea).

Medan behandlingen pågår och fram till dess att lesionen läkt är det sannolikt att den berörda huden har ett märkbart annorlunda utseende än normal hud. Lokala hudreaktioner är vanliga, men dessa reaktioner avtar vanligen i intensitet under behandlingens gång eller också försvinner de när imikvimodbehandlingen

avslutats. Det finns ett samband mellan graden av fullständig utläkning av lesionerna och intensiteten av de lokala hudreaktionerna (t.ex. erytem). Dessa lokala hudreaktioner kan vara kopplade till stimuleringen av det lokala immunförsvaret. Vid behov, på grund av patientens obehag eller intensiteten av den lokala hudreaktionen, kan man göra ett behandlingsuppehåll på några dagar. Behandlingen med imikvimodkräm kan återupptas när hudreaktionen har mildrats.

Den enskilda behandlingsperioden får inte utsträckas längre än 4 veckor, inte heller till följd av missade doser och behandlingsuppehåll.

Kliniskt utfall av behandlingen kan fastställas efter nybildning av den behandlade huden cirka 4-8 veckor efter avslutad behandling.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av imikvimodkräm på patienter med nedsatt immunförsvar.

Information om återbehandling av aktiniska keratoslesioner som har läkt ut efter en eller två behandlingscykler och sedan återkommer, ges i avsnitt 4.2 och 5.1.

Data från en öppen klinisk prövning antyder att patienter med fler än 8 AK-lesioner uppvisade en lägre frekvens av fullständig utläkning än patienter med färre än 8 lesioner.

Skydda det behandlade hudområdet från solljus.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Detta omfattar studier med immunsuppressiva substanser. Interaktioner med systemiskt administrerade läkemedel torde begränsas av den mycket låga absorptionen genom hud av imikvimodkräm.

Med tanke på dess immunstimulerande egenskaper ska imikvimodkräm användas med försiktighet till patienter som får immunsuppressiv behandling (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För imikvimod saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Eftersom inga kvantifierbara nivåer (>5 ng/ml) av imikvimod kan detekteras i serum efter enskilda eller upprepade topikala doseringar, kan inga speciella råd ges om användning i samband med amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner

Aldara kräm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Allmän beskrivning:

Utvärtes genitala vårtor:

I pivotala prövningar med doseringen 3 gånger i veckan var de mest frekvent rapporterade läkemedelsbiverkningarna, som bedömdes ha troligt eller möjligt samband med behandling med imikvimodkräm, reaktioner på applikationsstället för vårtbehandlingen (33,7 % av de imikvimodbehandlade patienterna). Vissa systemiska biverkningar, inklusive huvudvärk (3,7 %), influensaliknande symtom (1,1 %) och myalgi (1,5 %), rapporterades också.

Patientrapporterade biverkningar från 2 292 patienter som behandlades med imikvimodkräm i placebokontrollerade och öppna kliniska studier presenteras nedan. Dessa biverkningar anses ha ett åtminstone möjligt orsakssamband med imikvimodbehandlingen.

Ytligt basaliom:

I prövningar med dosering 5 gånger i veckan upplevde 58 % av patienterna minst en biverkan. De mest frekvent rapporterade biverkningarna från prövningarna som bedöms ha troligt eller möjligt samband med imikvimodkräm är symtom från applikationsstället med en frekvens på 28,1 %. Vissa systemiska biverkningar, inklusive ryggvärk (1,1 %) och influensaliknande symtom (0,5 %) rapporterades av patienter som behandlats med imikvimodkräm.

Patientrapporterade biverkningar från 185 patienter som behandlades med imikvimodkräm i kliniska placebokontrollerade fas III-studier av ytligt basaliom presenteras nedan. Dessa

biverkningar anses ha ett åtminstone möjligt orsakssamband med imikvimodbehandlingen.

Aktinisk keratos

I de pivotala studierna med dosering 3 gånger i veckan under upp till 2 behandlingscykler på vardera 4 veckor rapporterade 56 % av patienterna minst en biverkning. Den oftast rapporterade biverkningen i dessa studier som bedömdes som sannolikt eller möjligt relaterad till imikvimodkräm var reaktioner på appliceringsstället (22 % av de imikvimod-behandlade patienterna). Vissa systemiska biverkningar, inklusive myalgi (2 %) rapporterades hos imikvimod-behandlade patienter.

Nedan presenteras de patientrapporterade biverkningarna från 252 patienter som behandlats med imikvimodkräm i vehikelkontrollerade fas III-studier på aktinisk keratos. Dessa biverkningar anses ha ett åtminstone möjligt orsakssamband med imikvimodbehandlingen.

b) Tabellförteckning av biverkningar:

Frekvenserna definieras som Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$). Lägre frekvenser från kliniska prövningar rapporteras inte här.

	Utvärtes genitala vårtor (3 ggr/v, 16 v) N = 2 292	Ytligt basaliom (5 ggr/v, 6 v) N = 185	Aktinisk keratos (3ggr/v, 4 eller 8 v) N = 252

Infektioner och infestationer;			
Infektion	Vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Pustler		Vanlig	Mindre vanlig
Herpes simplex	Mindre vanlig		
Genital candidiasis	Mindre vanlig		
Vaginit	Mindre vanlig		
Bakteriell infektion	Mindre vanlig		
Svampinfektion	Mindre vanlig		
Övre luftvägsinfektion	Mindre vanlig		
Vulvit	Mindre vanlig		
Rinit			Mindre vanlig
Influensa			Mindre vanlig
Blodet och lymfsystemet:			
Lymfadenopati	Mindre vanlig	Vanlig	Mindre vanlig
Metabolism och nutrition:			
Anorexi	Mindre vanlig		Vanlig
Psykiska störningar:			
Sömnlöshet	Mindre vanlig		
Depression	Mindre vanlig		Mindre vanlig
Irritabilitet		Mindre vanlig	

Centrala och perifer nervsystemet:			
Huvudvärk	Vanlig		Vanlig
Parestesi	Mindre vanlig		
Yrsel	Mindre vanlig		
Migrän	Mindre vanlig		
Somnolens	Mindre vanlig		
Ögon			
Bindhinneirritation			Mindre vanlig
Ögonlocksödem			Mindre vanlig
Öron och balansorgan:			
Tinnitus	Mindre vanlig		
Blodkärl:			
Rodnad	Mindre vanlig		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:			
Faryngit	Mindre vanlig		
Rinit	Mindre vanlig		
Nästäppa			Mindre vanlig
Smärta i svalg och struphuvud			Mindre vanlig
Magtarmkanalen:			
Illamående	Vanlig	Mindre vanlig	Vanlig
Buksmärta	Mindre vanlig		

Diarré	Mindre vanlig		Mindre vanlig
Kräkning	Mindre vanlig		
Rektal störning	Mindre vanlig		
Rektal tenesmus	Mindre vanlig		
Muntorrhet		Mindre vanlig	
Hud och subkutan vävnad:			
Klåda	Mindre vanlig		
Dermatit	Mindre vanlig	Mindre vanlig	
Follikulit	Mindre vanlig		
Erytematöst hudutslag	Mindre vanlig		
Eksem	Mindre vanlig		
Hudutslag	Mindre vanlig		
Ökad svettning	Mindre vanlig		
Urticaria	Mindre vanlig		
Aktinisk keratos			Mindre vanlig
Erytem			Mindre vanlig
Ansiktsödem			Mindre vanlig
Hudsår			Mindre vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv:			
Myalgi	Vanlig		Vanlig
Artralgi	Mindre vanlig		Vanlig
Ryggsmärta	Mindre vanlig	Vanlig	
Arm- och bensmärta			Mindre vanlig

Njurar och urinvägar:			
Dysuri	Mindre vanlig		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:			
Genital smärta, man	Mindre vanlig		
Penil störning	Mindre vanlig		
Dyspareuni	Mindre vanlig		
Erektildysfunktion	Mindre vanlig		
Uterovaginal prolaps	Mindre vanlig		
Vaginal smärta	Mindre vanlig		
Atrofisk vaginit	Mindre vanlig		
Vulvastörning	Mindre vanlig		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet:			
Klåda på applikationsstället	Mycket vanlig	Mycket vanlig	Mycket vanlig
Smärta på applikationsstället	Mycket vanlig	Vanlig	Vanlig
	Vanlig	Vanlig	Vanlig

Brännande känsla på applikationsstället			
Irritation på applikationsstället	Vanlig	Vanlig	Vanlig
Erytem på applikationsstället		Vanlig	Vanlig
Reaktion på appliceringsstället			Vanlig
Blödning på applikationsstället		Vanlig	Mindre vanlig
Papler på applikationsstället		Vanlig	Mindre vanlig
Parestesi på applikationsstället		Vanlig	Mindre vanlig
Hudutslag på applikationsstället		Vanlig	
Trötthet	Vanlig		Vanlig
Feber	Mindre vanlig		Mindre vanlig
Influensaliknande symtom	Mindre vanlig	Mindre vanlig	
Smärta	Mindre vanlig		

Asteni	Mindre vanlig		Mindre vanlig
Sjukdomskänsla	Mindre vanlig		
Rigor	Mindre vanlig		Mindre vanlig
Dermatit på applikationsstället			Mindre vanlig
Utsöndring från applikationsstället		Mindre vanlig	Mindre vanlig
Hyperestesi på applikationsstället			Mindre vanlig
Inflammation på applikationsstället		Mindre vanlig	
Ödem på applikationsstället		Mindre vanlig	Mindre vanlig
Skorpbildning på applikationsstället		Mindre vanlig	Mindre vanlig
Ärrbildning på applikationsstället			Mindre vanlig
Nedbrytning av huden på applikationsstället		Mindre vanlig	
		Mindre vanlig	Mindre vanlig

Svullnad på applikationsstället			
Sår på applikationsstället			Mindre vanlig
Blåsor på applikationsstället		Mindre vanlig	Mindre vanlig
Värmekänsla på applikationsstället			Mindre vanlig
Letargi		Mindre vanlig	
Obehagskänsla			Mindre vanlig
Inflammation			Mindre vanlig

c) Ofta förekommande biverkningar:

Utvärtes genitala vårtor:

Prövare i placebokontrollerade prövningar ombads att utvärdera kliniska fynd (hudreaktioner) som specificerats i protokollet. Bedömningar av kliniska fynd som specificerats i protokollet antydde att lokala hudreaktioner, inklusive erytem (61 %), erosion (30 %), exkoration/flagning/fjällning (23 %) och ödem (14 %) var vanliga i dessa placebokontrollerade prövningar där imikvimodkräm applicerats tre gånger i veckan (se avsnitt 4.4). Lokala hudreaktioner, såsom erytem, är troligen relaterade till de farmakologiska effekterna av imikvimodkrämen.

Hudreaktioner på andra ställen, huvudsakligen erytem (44 %), rapporterades också i placebo-kontrollerade prövningar. Dessa reaktioner förkom på ställen utan vårtor, men som kan ha varit i kontakt med imikvimodkräm. De flesta hudreaktioner var lindriga till måttliga i svårighetsgrad och försvann inom 2 veckor efter avslutad behandling. I vissa fall har dessa reaktioner emellertid varit allvarliga, krävt behandling och/eller orsakat arbetsoförmåga. I mycket sällsynta fall har allvarliga reaktioner i meatus uretrae medfört dysuri hos kvinnor (se avsnitt 4.4).

Ytligt basaliom:

Prövare i placebokontrollerade kliniska prövningar ombads att utvärdera kliniska fynd (hudreaktioner) som specificerats i protokollet. Bedömningar av de kliniska fynd som specificerades i protokollet antydde att svårt erytem (31 %), svåra erosioner (13 %) och svår fjällning och skorpbildning (19 %) var mycket vanliga i dessa prövningar med imikvimodkräm som applicerades 5 gånger i veckan. Lokala hudreaktioner, såsom erytem, är troligen relaterade till den farmakologiska effekten av imikvimodkräm.

Hudinfektioner under behandling med imikvimod har iakttagits. Även om allvarliga följsjukdomar inte har förekommit, bör möjligheten för infektion i sårig hud alltid beaktas.

Aktinisk keratos

I kliniska prövningar där imikvimodkräm applicerats 3 gånger per vecka under 4 eller 8 veckor utgjorde de mest frekvent rapporterade reaktionerna på behandlingsområdet klåda (14 %) och brännande känsla (5 %). Svårt erytem (24 %) samt svår

skorpbildning (20 %) var mycket vanliga. Lokala hudreaktioner, såsom erytem, är troligen relaterade till den farmakologiska effekten av imikvimodkräm. Se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4 för information om behandlingsuppehåll.

Hudinfektioner har iakttagits under behandling med imikvimod. Även om de inte gett några allvarliga följder måste man alltid överväga risken för infektion i skadad hud.

d) Biverkningar som gäller alla indikationer:

Det har förekommit rapporter om lokal hypopigmentering och hyperpigmentering efter användning av imikvimodkräm. Uppföljningsinformation tyder på att dessa förändringar av hudfärgen kan vara permanenta hos vissa patienter. En uppföljning av 162 patienter visade att fem år efter behandling av sBCC observerades mild hypopigmentering hos 37 % av patienterna och måttlig hypopigmentering hos 6 % av patienterna. 56 % av patienterna var fria från hypopigmentering; hyperpigmentering har inte rapporterats.

Kliniska studier som undersökte användning av imikvimod som behandling mot aktinisk keratos har påvisat en frekvens på 0,4 % (5/1214) av håravfall på behandlingsområdet eller omgivande området. Det har också förekommit rapporter efter marknadsintroduktion om misstänkt håravfall som uppträder under behandling av sBCC och utvärtes genitala och perianala vårtor.

Reduktion av hemoglobin, antalet vita blodkroppar samt totala antalet neutrofiler och trombocyter har observerats i kliniska prövningar. Dessa reduktioner anses inte ha klinisk betydelse för

patienter med normal hematologisk status. Patienter med låga blodvärden har inte studerats i kliniska prövningar. Minskade hematologiska parametrar, som krävt klinisk åtgärd, har rapporterats efter marknads-introduktion. Fall av förhöjda leverenzymmer har rapporterats efter marknadsintroduktion.

Sällsynta fall med försämring av autoimmuna sjukdomar har rapporterats.

Sällsynta fall av dermatologiska läkemedelsreaktioner på hudområden utanför behandlingsområdet, inklusive erythema multiforme, har rapporterats från kliniska prövningar. Allvarliga hudreaktioner som rapporterats efter marknadsintroduktionen inkluderar erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller kutan lupus erythematosus.

e) Pediatrisk population

Imikvimod undersöktes i kontrollerade kliniska studier på barn (se avsnitt 4.2 och 5.1). Det fanns inga bevis för systemiska reaktioner. Reaktioner vid appliceringsstället inträffade mer frekvent efter applicering av imikvimod än efter vehikel, men incidensen och intensiteten av dessa reaktioner skiljde sig inte från det som setts vid godkända indikationer hos vuxna. Det fanns inga bevis för allvarliga biverkningar orsakade av imikvimod hos barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Vid topikal applicering är systemisk överdosering med imikvimodkräm osannolik på grund av den minimala absorptionen genom huden. Studier på kaniner visar en dermal letal dos som är större än 5 g/kg. Upprepad överdosering av imikvimodkräm skulle kunna ge svåra lokala hudreaktioner.

Efter oavsiktlig förtäring kan illamående, kräkningar, huvudvärk, myalgi och feber uppträda efter en engångsdos av 200 mg imikvimod, motsvarande innehållet i ungefär 16 påsar. Den allvarligaste kliniska biverkningen som rapporterats efter multipla perorala doser av ≥ 200 mg var hypotoni, vilken försvann efter oral eller intravenös vätsketillförsel.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kemoterapeutikum, för lokal användning, antivirala läkemedel, ATC-kod: D06BB10.

Imikvimod är en immunmodulerande substans. Receptorbindningsstudier tyder på att det finns en membranreceptor för imikvimod på immunceller. Imikvimod har ingen direkt antiviral aktivitet. I djurmodeller är imikvimod effektivt mot virusinfektion och fungerar som ett antitumoralt ämne

huvudsakligen genom induktion av alfainterferon och andra cytokiner. Induktion av alfa-interferon och andra cytokiner efter applicering av imikvimodkräm på vävnad med genitala vårtor har också påvisats i kliniska prövningar.

Ökning av de systemiska nivåerna av alfa-interferon och andra cytokiner efter topikal applicering av imikvimod har påvisats i en farmakokinetisk studie.

Utvärtes genitala vårtor

Klinisk effekt

Resultaten från 3 pivotala fas III studier avseende effekt visade, att behandling med imikvimod under sexton veckor var signifikant mer effektiv än behandling med vehikel, mätt som fullständig utläkning av behandlade vårtor.

Hos 119 kvinnliga patienter behandlade med imikvimod, var den sammanlagda totala läkningsfrekvensen 60 % jämfört med 20 % hos 105 patienter som behandlats med vehikel (95 % konfidensintervall för frekvensskillnad: 20 % vs 61 %, $p < 0,001$). Hos kvinnliga imikvimodpatienter som uppnådde fullständig utläkning av sina vårtor, var mediantiden till läkning 8 veckor.

Hos 157 manliga patienter behandlade med imikvimod, var den sammanlagda totala läkningsfrekvensen 23 % jämfört med 5 % hos 161 patienter behandlade med vehikel (95 % konfidensintervall för frekvensskillnad: 3 % vs 36 %, $p < 0,001$). Hos manliga imikvimodpatienter som uppnådde fullständig utläkning av sina vårtor, var mediantiden till läkning 12 veckor.

Ytligt basaliom:

Klinisk effekt:

Effekten av imikvimod applicerat 5 gånger i veckan under 6 veckor studerades i två dubbelblinda, kontrollerade kliniska prövningar med vehikel som kontroll. Måltumörerna var histologiskt verifierade enstaka, primära och ytliga basaliom med en minsta storlek på 0,5 cm² och en maximal diameter på 2 cm. Tumörer som var lokaliserade inom 1 cm från ögon, näsa, mun, öron eller hårfäste exkluderades.

I en sammanslagen analys av dessa två studier konstaterades histologisk utläkning hos 82 % (152/185) av patienterna. När klinisk bedömning lades till och sammantagen utvärdering av båda variablerna gjordes, konstaterades utläkning hos 75 % (139/185) av patienterna. Skillnaderna vid jämförelse med vehikelgruppens resultat, 3 % (6/179) respektive 2 % (3/179), var statistiskt signifikanta ($p < 0,001$). Det fanns ett signifikant samband mellan intensiteten hos de lokala hudreaktionerna (t.ex. erytem) som observerades under behandlingsperioden och fullständig utläkning av basaliomet.

Femårsresultat från en öppen okontrollerad långtidsstudie antyder att uppskattningsvis 77,9 % [95 % CI (71,9 %, 83,8 %)] av alla individer som initialt erhöll behandling blev kliniskt fria och förblev fria från lesioner 60 månader efter avslutad behandling.

Aktinisk keratos:

Klinisk effekt:

Effekten av imikvimod applicerad 3 gånger i veckan under en eller två behandlingscykler på 4 veckor, åtskilda av en behandlingsfri period på 4 veckor, studerades i två dubbelblinda vehikelkontrollerade kliniska prövningar. Patienterna hade kliniskt representativa, synliga, avgränsade, icke-hyperkeratotiska, icke-hypertrofiska AK-lesioner inom ett sammanhängande 25 cm² stort behandlingsområde på icke behårade områden på skalpen eller i ansiktet. 4-8 AK-lesioner behandlades. Fullständig utläkningsfrekvens (imikvimod minus placebo) för de sammanslagna prövningarna var 46,1 % (CI 39,0 %, 53,1 %).

Ettårsdata från två sammanslagna observationsstudier tyder på en återfallsfrekvens på 27 % (35/128 patienter) hos de patienter som blev kliniskt fria från lesioner efter en eller två behandlingskuror. Återfallsfrekvensen för enskilda lesioner var 5,6 % (41/737). Motsvarande återfallsfrekvens för vehikel var 47 % (8/17 patienter) och 7,5 % (6/80 lesioner).

I två öppna, randomiserade, kontrollerade kliniska studier jämfördes de långsiktiga effekterna av imikvimod och topikal diklofenak på patienter med aktinisk keratos avseende risken för progression till *in situ* eller invasiv skivepitelcancer (SCC). Behandlingarna utfördes enligt gällande rekommendationer. Om de behandlade AK lesionerna inte var fullständigt utläkta, fick ytterligare behandlingscykler påbörjas. Alla patienter följdes i 3 år eller kortare om de avbröt studiedeltagande i förtid. Resultaten togs fram i en metaanalys av de båda studierna.

Totalt ingick 482 patienter i studierna, varav 481 patienter erhö­ll be­hand­ling och av dessa be­hand­lades 243 patienter med imikvimod och 238 patienter med topikal diklofenak. För båda be­hand­lings­grup­perna var det be­hand­lade AK om­rå­det lo­ka­li­se­rat till skalpen eller ansiktet i ett sammanhängande område om cirka 40 cm² där median baseline-värdet var 7 kliniskt typiska AK lesioner. Det finns data från 90 patienter som fick tre eller fler imikvimodcykler och data från 80 patienter som fick 5 eller fler imikvimodcykler under den 3-åriga studietiden.

Med avseende på det primära effektmåttet, histologisk progression, uppvisade 13 av 242 patienter (5.4 %) i imikvimodgruppen och 26 av 237 patienter (11.0 %) i diklofenakgruppen en histologisk progression till *in situ* eller invasiv SCC inom 3 år, en skillnad på -5.6 % (95 % CI: -10.7 % till -0.7 %). Av dessa uppvisade 4 av 242 patienter (1.7 %) i imikvimodgruppen och 7 av 237 patienter (3.0 %) i diklofenakgruppen en histologisk progression till invasiv SCC under 3-årsperioden.

Totalt visade 126 av 242 patienter behandlade med imikvimod (52.1 %) och 84 av 237 patienter behandlade med topikal diklofenak (35.4 %) fullständig utläkning av det behandlade AK område vid vecka 20 (dvs. cirka 8 veckor efter att den initiala behandlingscykeln hade avslutats); en skillnad på 16.6 % (95 % CI: 7.7 % till 25.1 %). Recidiv utvärderades bland de patienter som visat fullständig utläkning av behandlat AK område. En patient bedömdes få recidiv om åtminstone en AK lesion observerades i det fullständigt utläkta området, oavsett om det var på samma lokalisering där en tidigare lesion funnits eller på en ny lokalisering inom det behandlade AK området. Risken för recidiv i det behandlade området (definierad ovan) var 39.7 % (50 av 126 patienter) inom 12 månader för patienter behandlade med

imikvimod jämfört med 50.0 % (42 av 84 patienter) för patienter behandlade med topikal diklofenak, en skillnad på -10.3 % (95 % CI: -23.6 % till 3.3 %); och 66.7 % (84 av 126 patienter) inom 36 månader för patienter behandlade med imikvimod jämfört med 73.8 % (62 av 84 patienter) för patienter behandlade med topikal diklofenak, en skillnad på -7.1 % (95 % CI: -19.0 % till 5.7 %). En patient med recidiv i det fullständigt utläkta området hade 80 % chans att bli fullständigt utläkt igen efter ytterligare en behandlingscykel med imikvimod jämfört med ca 50 % chans att bli fullständigt utläkt igen efter ytterligare en behandling med topikal diklofenak.

Pediatrisk population

De godkända indikationerna genitala vårtor, aktinisk keratos och små ytliga basaliom är tillstånd som vanligtvis inte påträffas bland barn och de studerades inte.

Aldara kräm har utvärderats i fyra randomiserade, vehikelkontrollerade, dubbelblinda studier bland barn i åldrarna 2 till 15 år, med molluscum contagiosum (imikvimod n = 576, vehikel n = 313). Dessa prövningar uppvisade ingen effekt av imikvimod för någon av de testade doseringsregimerna (3x/vecka i ≤ 16 veckor och 7x/vecka i ≤ 8 veckor).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Utvärtes genitala vårtor, ytligt basaliom och aktinisk keratos:

Mindre än 0,9 % av en lokalt applicerad singeldos av radioaktivt märkt imikvimod absorberades genom human hud. Den lilla mängd läkemedel som absorberades till den systemiska cirkulationen utsöndrades omgående via såväl urin som feces, i ett

genomsnittligt förhållande av ungefär 3 till 1. Inga mätbara läkemedelsnivåer (>5 ng/ml) påvisades i serum efter lokala en- eller flergångsdoser.

Systemexponering (penetration genom huden) beräknades på basen av utbytet av kol-14 från [¹⁴C]-imikvimod i urin och feces.

Minimal systemisk absorption av imikvimod 5 % kräm genom huden hos 58 patienter med aktinisk keratos observerades vid dosering 3 gånger i veckan under 16 veckor. Graden av absorption genom huden förändrades inte signifikant mellan första och sista dosen i denna studie. Högsta serumkoncentrationerna av läkemedlet vid slutet av vecka 16 observerades mellan 9 och 12 timmar och var 0,1, 0,2 och 1,6 ng/ml vid applicering i ansiktet (12,5 mg, 1 engångspåse), hårbotten (25 mg, 2 påsar) respektive händer/armar (75 mg, 6 påsar). Storleken på ytan där krämen applicerades var inte kontrollerad i grupperna som applicerade i hårbotten eller på händer/armar. Dosproportionalitet observerades inte. Halveringstiden beräknades till ungefär 10 gånger längre än den 2-timmars halveringstid som sågs efter subkutan dosering i en tidigare studie, vilket tyder på förlängd retention av läkemedlet i huden. Utbytet i urin var mindre än 0,6 % av den applicerade dosen vid vecka 16 hos dessa patienter.

Pediatrisk population

De farmakokinetiska egenskaperna hos imikvimod efter enkel och upprepad topikal administration hos barn med molluscum contagiosum (MC) har studerats. Data för systemisk exponering visar att graden av absorption för imikvimod efter topikal applicering på hud med MC hos barn i åldrarna 6-12 år var låg och

jämförbar med vad som observerats hos friska vuxna och vuxna med aktinisk keratos eller små ytliga basaliom. Bland yngre patienter, i åldrarna 2-5 år, var absorptionen, baserat på $C_{\max}$ -värden, högre jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, mutagenitet och teratogenitet visade inte på några särskilda risker för människa.

I en fyramånaders studie av dermal toxicitet på råttor observerades signifikant minskad kroppsvikt och ökad mjältvikt vid doserna 0,5 och 2,5 mg/kg. Motsvarande effekt kunde inte ses i en fyramånaders dermal studie på möss. Lokal hudirritation, speciellt vid högre doser, observerades hos båda djurslagen.

En tvåårig karcinogenicitetsstudie på möss med administration av imikvimod tre dagar/vecka på huden inducerade inte tumörer på applikationsstället. Emellertid var incidensen av hepatocellulära tumörer högre för behandlade djur än för kontrollerna. Mekanismen bakom detta är oklar, men eftersom imikvimod har låg systemabsorption från mänsklig hud och substansen inte är mutagen, är den eventuella risken för människor från systemisk exponering sannolikt låg. Vidare observerades inte några tumörer på någon plats i kroppen under en tvåårig oral karcinogenicitetsstudie på råttor.

Imikvimod kräm utvärderades i en bioanalys av fotokarcinogenitet på nakna albinomöss som exponerades för simulerad ultraviolett solstrålning (UVR). Djuren fick imikvimodkräm tre gånger i veckan och bestrålades 5 dagar i veckan i 40 veckor. Mössen observerades därefter i ytterligare 12

veckor. Total försökstid var 52 veckor. Tumörer uppträdde tidigare och i större antal i den grupp av möss som fick vehikelkräm i jämförelse med kontrollgruppen med låg UVR. Betydelsen för människa är okänd. Lokal administrering av imikvimodkräm gav ingen tumörökning vid någon dos jämfört med gruppen som fick vehikelkräm.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isostearinsyra
bensylalkohol
cetylalkohol
stearylalkohol
vitt mjukt paraffin
polysorbate 60
sorbitanstearat
glycerol
metylhydroxibensoat (E218)
propylhydroxibensoat (E216)
xantangummi
renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Dospåsar ska ej återanvändas när de en gång har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 12 eller 24 engångspåsar av polyester- / aluminiumfolie, som innehåller 250 mg kräm.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/080/001-002

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 18/09/1998

Förnyat godkännande: 03/09/2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

