

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aldara 5 % emulsiovoide

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokaisessa pussissa on 12,5 mg imikimodia 250 mg:ssa voidetta (5 %).  
100 mg emulsiovoidetta sisältää 5 mg imikimodia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan  
setyylialkoholi 22,0 mg/g emulsiovoidetta  
stearyylialkoholi 31,0 mg/g emulsiovoidetta  
metyylihydroksibentsoaatti (E 218) 2,0 mg/g emulsiovoidetta  
propyylihydroksibentsoaatti (E 216) 0,2 mg/g emulsiovoidetta  
bentsyylialkoholi 20,0 mg/g emulsiovoidetta

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide  
Valkoinen tai hieman kellertävä emulsiovoide.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Imikimodiemulsiovoide on tarkoitettu seuraaviin paikallishoitoihin:

Ulkoisten sukuelinten ja perianaalialueen visvasyylien (Condylomata acuminata) hoitoon aikuisille

Pienten pinnallisten tyvisolusyöpien (basalioomien) hoitoon aikuisille

Kasvoilla ja päänahassa sijaitsevien, kliinisesti tyypillisten, ei-hyperkeratoottisten, ei-hypertrofisten aurinkokeratoosien hoitoon immunokompetenteilla aikuispotilailla, silloin kun leesioden koko tai lukumäärä rajoittaa jäädytushoidon tehoa ja/tai käyttökelpoisuutta ja muut paikalliset hoitovaihtoehdot ovat vasta-aiheisia tai sopivat huonommin.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Imikimodi-emulsiovoiteen annostelutiheys ja hoidon kesto riippuvat käyttöaiheesta.

#### Ulkoisten sukuelinten visvasyyliät aikuisilla:

Imikimodiemulsiovoidetta tulee käyttää 3 kertaa viikossa (esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina tai tiistaina, torstaina ja lauantaina) ennen nukkumaanmenoa ja sen pitää antaa vaikuttaa iholla 6-10 tuntia. Imikimodiemulsiovoidehoitoa tulee jatkaa kunnes sukuelinten tai perianaalialueen visvasyyliät ovat selkeästi hävinneet, mutta enintään 16 viikkoa yhden sairausjakson aikana.  
Käytettävä voiteen määrä: ks. kohta 4.2 Antotapa.

### Pinnallinen tyvisolusyöpä aikuisilla:

Imikimodi-emulsiovoidetta levitetään kuuden (6) viikon ajan viitenä (5) päivänä viikossa (esimerkki: maanantaista perjantaihin) ennen nukkumaanmenoa ja annetaan vaikuttaa iholla noin 8 tuntia. Käytettävä voiteen määrä: ks. kohta 4.2 Antotapa.

### Aurinkokeratoosi aikuisilla

Lääkärin tulee aloittaa hoito ja valvoa sitä. Imikimodivoidetta käytetään 3 kertaa viikossa (esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina) 4 viikon ajan ennen nukkumaanmenoa ja voiteen annetaan vaikuttaa iholla noin 8 tuntia. Käsiteltävälle alueelle on levitettävä riittävästi emulsiovoidetta niin, että hoitoalue peittyy. Aurinkokeratoosin paraneminen on varmistettava neljän viikon kuluttua voiteen käytön lopettamisesta. Jos leesioita esiintyy edelleen, on aloitettava uusi neljän viikon hoitajakso.

Suosittelun enimmäisannos on 1 annospussi.

Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos esiintyy voimakkaita paikallisia tulehdusreaktioita (ks. kohta 4.4) tai jos hoidettavalla alueella havaitaan infektiota. Viimeksi mainitussa tapauksessa on ryhdyttävä muihin asianmukaisiin toimenpiteisiin. Hoitajaksoja ei saa pidentää yli 4 viikon unohtuneiden käsittelykertojen tai hoitotaukojen vuoksi.

Jos noin 8 viikon kuluttua viimeisimmän neljän viikkoa kestäneen hoitajakson jälkeen tehtävässä seuranta tutkimuksessa todetaan, että hoidettava alue ei ole täysin parantunut, voidaan harkita uutta neljän viikon Aldara-hoitajaksoa.

Toisen hoitomenetelmän käyttöä suositellaan, jos hoidetuissa leesio kohdissa ei todeta riittävä vastetta Aldara-valmisteelle.

Jos yhdellä tai kahdella hoitajaksoilla hoidetut aurinkokeratoosileesiot uusiutuvat, Aldara-hoito voidaan uusia vielä kerran tai kahdesti vähintään 12 viikon hoitotauon jälkeen (ks. kohta 5.1).

### Kaikkiin käyttöaiheisiin liittyvä ohje:

Jos yhden annoksen levittäminen unohtuu, tulee voideannos levittää heti kun asian huomaa, ja jatkaa sitten normaalia annosteluohjelmaa. Voidetta ei tule levittää useammin kuin kerran vuorokaudessa.

### *Pediatriset potilaat*

Valmisteen käyttö lapsipotilailla ei ole suositeltavaa. Imikimodin käytöstä hyväksytyissä käyttöaiheissa lapsilla ja nuorilla ei ole tietoja.

Aldara-valmistetta ei pidä käyttää lasten ontelosyylän hoitoon, sillä se ei tehoa tässä käyttöaiheessä (ks. kohta 5.1)

### Antotapa

### Ulkoisten sukuelinten visvasyyliät:

Imikimodiemulsiovoidetta levitetään ohuena kerroksena puhtaalle visvasyyliäalueelle kunnes voide on imeytynyt. Levitä vain syyliäkohtiin ja vältä aineen joutumista limakalvoille. Imikimodiemulsiovoidetta käytetään ennen nukkumaanmenoa. Voiteen levittämisen jälkeen on vältettävä suihkussa käyntiä tai kylpemistä 6-10 tunnin ajan. Tämän jälkeen on oleellista, että imikimodiemulsiovoide pestään pois miedolla saippualla ja vedellä. Liian suuren määrän levittäminen iholle tai liian pitkä vaikutusaika voi aiheuttaa levityskohtaan vaikean ihoreaktion (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9). Yksi kerta-annospussi riittää käytettäväksi noin 20 cm<sup>2</sup>:n alueen käsittelyyn. Annospussin sisältöä ei saa käyttää uudelleen avaamisen jälkeen.

Kädet tulee pestä huolellisesti sekä ennen voiteen levittämistä että sen jälkeen.

Esinahan alla olevia visvasyyliä hoitavien ympärileikkaamattomien miesten tulee vetää esinahka taaksepäin ja pestä esinahan alla oleva alue päivittäin (ks. kohta 4.4).

#### Pinnallinen tyvisolusyöpä:

Ennen imikimodi-emulsiovoiteen levittämistä käsiteltävä alue on pestävä vedellä ja miedolla saippualla ja kuivattava perusteellisesti. Käsiteltävälle alueelle on levitettävä riittävästi voidetta niin, että hoitokohde peittyy. Voidetta on levitettävä lisäksi 1 cm:n leveydeltä kasvaimen ympärille. Voide pitää hieroa käsiteltävälle alueelle, kunnes se imeytyy ihoon. Voide pitää levittää ennen nukkumaan menoa ja sen on annettava vaikuttaa noin 8 tuntia. Tänä aikana on vältettävä suihkuun ja kylpyyn menoa sekä saunomista. On tärkeää, että imikimodi-emulsiovoide pestään pois iholta miedolla saippualla ja vedellä käsittelyajan jälkeen.

Annosusseja ei saa käyttää uudelleen avaamisen jälkeen. Kädet on pestävä huolellisesti sekä ennen voiteen levitystä että sen jälkeen.

Hoidettavan kasvaimen vastetta imikimodi-emulsiovoiteelle on arvioitava 12 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Jos kasvaimen vaste hoidolle on puutteellinen, on käytettävä muita hoitomenetelmiä (ks. kohta 4.4).

Voidaan pitää usean päivän tauko (ks. kohta 4.4), jos imikimodi-voide aiheuttaa liiallista ihon ärsytystä tai jos käsiteltävällä alueella ilmenee infektio. Jälkimmäisessä tapauksessa on ryhdyttävä tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin.

#### Aurinkokeratoosi

Ennen imikimodi-emulsiovoiteen levittämistä käsiteltävä alue on pestävä vedellä ja miedolla saippualla ja kuivattava perusteellisesti. Käsiteltävälle alueelle on levitettävä riittävästi voidetta niin, että hoitokohde peittyy. Voide pitää hieroa käsiteltävälle alueelle, kunnes se imeytyy ihoon. Voide pitää levittää ennen nukkumaan menoa, ja sen on annettava vaikuttaa noin 8 tuntia. Tänä aikana on vältettävä suihkuun ja kylpyyn menoa. On tärkeää, että imikimodi-emulsiovoide pestään pois iholta miedolla saippualla ja vedellä käsittelyajan jälkeen. Annosusseja ei saa käyttää uudelleen avaamisen jälkeen. Kädet on pestävä huolellisesti sekä ennen voiteen levitystä että sen jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet**

#### Ulkoisten sukuelinten visvasyyliä, pinnallinen tyvisolusyöpä ja aurinkokeratoosi:

Vältettävä emulsiovoiteen joutumista silmiin, huulille ja sieraimiin.

Imikimodi voi mahdollisesti pahentaa tulehduksellisia ihosairauksia.

Imikimodiemulsiovoidetta on käytettävä varoen autoimmuunitautia sairastavilla potilaille (ks. kohta 4.5). On syytä harkita, miten imikimodihoitoa saaville potilaille hoidosta saatava hyöty tasapainotetaan suhteessa riskiin, joka liittyy autoimmuunitilan mahdolliseen pahenemiseen.

Imikimodiemulsiovoidetta on käytettävä varoen elinsiirtopotilaille (ks. kohta 4.5). On syytä harkita, miten imikimodihoitoa saaville potilaille hoidosta saatava hyöty tasapainotetaan suhteessa riskiin, joka liittyy mahdolliseen siirännäiselimen hylkimisreaktioon tai käänteishyljintään.

Imikimodihoitoa ei suositella ennen kuin iho on parantunut aikaisemman lääkehoidon tai kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Valmisteen levittäminen rikkoutuneelle iholle voi lisätä imikimodin systeemistä imeytymistä elimistöön, jolloin haittatapahtumien riski suurenee (ks. myös kohdat 4.8 ja 4.9).

Okklusiosidosta ei suositella käytettäväksi imikimodihoidon yhteydessä.

Apuaineet, metyylihydroksibentsoatti (E 218) ja propyylihydroksibentsoatti (E 216) voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä). Setyylialkoholi ja stearyylialkoholi voivat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa). Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

Voimakkaita paikallisia tulehdusreaktioita, joihin liittyy nesteen tihkumista ihosta tai ihon rikkoutumista voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä vain muutaman käyttökerran jälkeen. Paikallisiin tulehdusreaktioihin voi myös liittyä tai niitä voi edeltää flunssankaltaisia systeemisiä merkkejä ja oireita kuten huonovointisuuta, kuumetta, pahoinvointia, lihaskipuja ja jäykkyyttä. Hoidon keskeyttämistä tulisi harkita.

Imikimodia on käytettävä varoen potilaille, joiden vertamuodostava järjestelmä on poikkeava (ks. kohta 4.8d).

#### Ulkoisten sukuelinten visvasyyvät:

Kokemukset imikimodiemulsiovoiteen käytöstä esinahan alla olevien visvasyylien hoidossa ovat suhteellisen vähäiset. Tiedot käytön turvallisuudesta ympärileikkaamattomilla miehillä, joita hoidettiin imikimodiemulsiovoiteella kolmesti viikossa ja jotka päivittäin pitivät huolta esinahan hyvästä hygieniasta, ovat peräisin alle 100 potilaasta. Muissa tutkimuksissa, joissa esinahan hyvää hygieniää ei seurattu, todettiin kaksi vakavaa esinahan ahtaumatapausta ja yksi kuroutumatapaus, jotka johtivat ympärileikkaukseen. Siksi on suositeltavaa hoitaa vain sellaisia potilaita imikimodilla, jotka pystyvät ja haluavat huolehtia päivittäisestä esinahan hygieniasta. Ahtautumien varhaisia merkkejä saattavat olla paikalliset ihoreaktiot (ihorikkoutumat, haavaumat, turvotus, kovettumat) tai lisääntyvät vaikeudet vetää esinahkaa taaksepäin. Oireiden ilmetessä on hoito keskeytettävä välittömästi. Nykytietämyksen perusteella ei suositella virtsaputken, emättimen, kohdunkaulan, peräsuolen tai peräaukon sisäisten syylien käsittelyä. Imikimodiemulsiovoiteen käyttöä ei pitäisi aloittaa alueella, jolla on avohaavoja, ennen kuin alue on parantunut.

Paikalliset ihoreaktiot kuten punoitus, ihon rikkoutuminen, nirhaantuminen, hilseily ja turvotus ovat tavallisia. Myös muita paikallisia reaktioita kuten ihon kovettumia, haavaumia, rupeutumista ja rakkuloitumista on tavattu. Mikäli vaikeita ihoreaktioita ilmenee, voidetta tulee poistaa iholta pesemällä miedolla saippualla ja vedellä. Imikimodiemulsiovoidehoitoa voidaan jatkaa, kun ihoreaktio on rauhoittunut.

Vaikean paikallisen ihoreaktion riski voi suurentua, jos imikimodia käytetään suositeltua suurempia annoksia (ks. kohta 4.2). Joissakin harvoissa tapauksissa on kuitenkin todettu vaikeita paikallisia ihoreaktioita, jotka ovat vaatineet hoitoa ja/tai aiheuttaneet väliaikaista toimintakyvyttömyyttä, vaikka potilaat ovat käyttäneet imikimodia ohjeiden mukaisesti. Jos reaktio on ilmennyt virtsaputken suulla, joillakin naisilla on ilmennyt virtsaamisvaikeuksia, joka on joskus vaatinut hätäkatetointia ja ärtyneen alueen hoitoa.

Imikimodiemulsiovoiteen käytöstä ei ole kliinistä kokemusta ulkoisten sukuelinten eikä perianaalialueen syylien hoidossa välittömästi muiden iholle levitettävien lääkkeiden käytön jälkeen. Imikimodiemulsiovoide pitäisi pestä pois iholta ennen yhdyntää. Imikimodiemulsiovoide saattaa heikentää kondomeja ja pessaareita, minkä vuoksi niiden samanaikainen käyttö imikimodiemulsiovoiteen kanssa ei ole suositeltavaa. On syytä harkita vaihtoehtoisia ehkäisymenetelmiä.

Imikimodivoiteen toistuvaa käyttöä ei suositella potilailla, joiden immunitetti on heikentynyt.

Vaikka pieneen aineistoon perustuvat tulokset ovat osoittaneet visvasyylien pienenemisen nopeutuneen HIV-positiivisilla potilailla, imikimodiemulsiovoiteen ei ole osoitettu olevan yhtä tehokas hävittämään visvasyyvät kokonaan tässä potilasryhmässä.

#### Pinnallinen tyvisolusyöpä

Imikimodia ei ole tutkittu sellaisten tyvisolusyöpien hoidossa, jotka sijaitsevat 1 cm:n päässä silmäluomista, nenästä, huulista tai hiusradjasta.

Hoidon aikana ihon parantumiseen saakka iho todennäköisesti poikkeaa selvästi ulkonäöltään normaalista ihosta. Paikalliset ihoreaktiot ovat tavallisia, mutta ne lievenevät yleensä hoidon jatkuessa tai parantuvat imikimodi-emulsiovoidehoidon loputtua. Täydellisen paranemisen ja paikallisten ihoreaktioiden voimakkuuden välillä on tietty yhteys (esim. eryteeman osalta). Nämä paikalliset ihoreaktiot voivat liittyä paikallisen immuunivasteen stimulointiin. Tarvittaessa voidaan pitää muutaman päivän hoitotauko, jos ihoreaktio aiheuttaa liiallista vaivaa tai se on liian voimakas. Hoitoa imikimodi-emulsiovoiteella voidaan jatkaa, kun ihoreaktio on lievittynyt.

Hoidon kliininen tulos voidaan määrittää kun iho on uusiutunut, noin 12 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta.

Imikimodihoidosta ei ole kliinistä kokemusta immuunivajepotilailla.

Imikimodihoidosta ei ole kliinistä kokemusta potilailla, joilla aikaisemmin hoidettu tyvisolusyöpä on uusiutunut. Sen vuoksi ei ole suositeltavaa hoitaa aikaisemmin hoidettuja kasvaimia.

Erästä sokkouttamattomasta kliinisestä kokeesta saadut tulokset osoittavat, että suuret kasvaimet (>7,25 cm<sup>2</sup>) reagoivat todennäköisesti huomattavasti huonommin imikimodihoidolle.

Hoidettava ihoalue pitää suojata auringonvalolta.

#### Aurinkokeratoosi

Atyyppisistä aurinkokeratoosimuutoksista tai muutoksista, joiden epäillään olevan pahanlaatuisia, pitää ottaa kudoksenäytteet.

Imikimodin käyttöä silmäluomien, sierainten ja korvien sisäpuolisten alueiden ja huulten puna-alueen hoitoon ei ole tutkittu.

Aurinkokeratoosin hoidosta muilla anatomisilla alueilla kuin kasvoilla ja päänahassa on käytettävissä erittäin niukasti tietoja. Käytettävissä olevat tiedot käsivarsien ja käsien aurinkokeratiinimuutosten hoidosta eivät tue imikimodivoiteen tehokkuutta näissä käyttöaiheissa, minkä vuoksi tällaista käyttöä ei suositella.

Imikomodia ei suositella sellaisten aurinkokeratoosimuutosten hoitoon, joissa on huomattavaa hyperkeratoosia tai hypertrofiaa kuten esim. ihosarvissa.

Hoidon aikana ihon parantumiseen saakka iho todennäköisesti poikkeaa selvästi ulkonäöltään normaalista ihosta. Paikalliset ihoreaktiot ovat tavallisia, mutta ne lievenevät yleensä hoidon jatkuessa tai parantuvat imikimodivoidehoidon loputtua. Täydellisen paranemisen ja paikallisten ihoreaktioiden voimakkuuden välillä on tietty yhteys (esim. eryteeman osalta). Nämä paikalliset ihoreaktiot voivat liittyä paikallisen immuunivasteen stimulointiin. Tarvittaessa voidaan pitää muutaman päivän hoitotauko, jos ihoreaktio aiheuttaa liiallista vaivaa tai se on liian voimakas. Hoitoa imikimodivoiteella voidaan jatkaa, kun ihoreaktio on lievittynyt.

Hoitojaksoja ei saa pidentää yli 4 viikon unohtuneiden käsittelykertojen tai hoitotaukojen vuoksi.

Hoidon kliininen tulos voidaan määrittää kun hoidetun alueen iho on uusiutunut, noin 4–8 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta.

Imikimodivoidehoidosta ei ole kliinistä kokemusta immuunivajepotilailla.

Kohdissa 4.2 ja 5.1 annetaan tietoa hoidon uusimisesta, jos yhdellä tai kahdella hoitojaksolla hoidetut aurinkokeratoosileesiot uusiutuvat.

Erästä sokkouttamattomasta kliinisestä kokeesta saadut tulokset osoittavat, että potilailla, joilla oli enemmän kuin 8 aurinkokeratoosimuutosta, muutosten täydellistä häviämistä ilmeni harvemmin kuin potilailla, joilla oli vähemmän kuin 8 aurinkokeratoosimuutosta.

Hoidettava ihoalue pitää suojata auringonvalolta.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole suoritettu. Tämä koskee myös immunosuppressiivisia lääkkeitä. Tällaiset mahdolliset yhteisvaikutukset systeemisten lääkkeiden kanssa jäänevät kuitenkin vähäisiksi imikimodiemulsiovoiteen vähäisen perkutaanisen imeytymisen vuoksi.

Immunostimuloivien ominaisuuksiensa johdosta imikimodiemulsioidetta tulisi käyttää varoen potilailla, jotka saavat immunosuppressiivista lääkitystä (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Imikimodin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

##### Imetys

Koska ulkoisesti annettujen kerta-annosten tai toistettujen annosten jälkeen seerumista ei ole löydetty imikimodia kvantitoitavissa olevia (>5 ng/ml) pitoisuuksia, imettäville äideille ei voida antaa mitään erityisiä suosituksia tai rajoituksia valmisteen käytöstä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Aldara-emulsiovoiteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

a) Yleinen kuvaus:

##### Ulkoisten sukuelinten visvasyyvät:

Ratkaisevissa kliinisissä kokeissa, joissa imikimodi-emulsiovoideetta annosteltiin 3 kertaa viikossa, useimmin raportoitu haittavaikutus, jonka arvioitiin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyneen imikimodi-emulsiovoidehoitoon, oli reaktio visvasyyvän käsittelykohdassa (33,7 %:lla imikimodilla hoidetuista potilaista). Jotakin systeemisiä haittavaikutuksia raportoitiin. Näitä olivat mm. päänsärky (3,7 %), flunssan kaltaiset oireet (1,1 %) ja myalgia (1,5 %).

Jäljempänä on esitetty 2 292 imikimodi-emulsiovoiteella hoidetun potilaan raportoimia haittavaikutuksia lumekontrolloidusta ja sokkouttamattomista kliinisistä tutkimuksista. Näiden haittavaikutusten katsotaan ainakin mahdollisesti olevan syy-yhteydessä imikimodi-hoitoon.

##### Pinnallinen tyvisolusyöpä:

Kliinisissä kokeissa, joissa imikimodi-emulsiovoideetta levitettiin 5 kertaa viikossa, 58 %:lla potilaista ilmeni vähintään yksi haittavaikutus. Useimmin esiintynyt haittavaikutus, jonka arvioitiin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyneen imikimodi-emulsiovoidehoitoon, oli reaktio käsittelykohdassa (28,1 %). Imikimodi-emulsiovoidehoitoa saaneet potilaat raportoivat joitakin systeemisiä haittavaikutuksia. Näitä olivat mm. selkäkipu (1,1 %), ja influenssan kaltaiset oireet (0,5 %).

Alla on esitetty 185 potilaan raportoimia haittavaikutuksia lumekontrolloiduista vaiheen III kliinisistä kokeista, joissa imikimodi-emulsiovoiteella hoidettiin pinnallista tyvisolusyöpää. Näiden haittavaikutusten katsotaan ainakin mahdollisesti olevan syy-yhteydessä imikimodi-hoitoon.

### Aurinkokeratoosi

Keskeisissä kliinisissä kokeissa, joissa imikimodia annosteltiin 3 kertaa viikossa enintään kahden 4 viikon hoitajakson ajan, 56 % potilaista ilmoitti vähintään yhden haittavaikutuksen. Näissä kliinisissä kokeissa useimmin raportoitu haittavaikutus, jonka arvioitiin todennäköisesti tai mahdollisesti liittyneen imikimodivoidehoitoon, oli hoitokohdan reaktiot (22 %:lla imikimodilla hoidetuista potilaista). Imikimodilla hoidetut potilaat raportoivat myös joitakin systeemisiä haittavaikutuksia, myalgia mukaan lukien (2 %).

Alla on esitetty imikimodivoiteella hoidetuilla 252 potilaalla ilmenneet haittavaikutukset faasin III aurinkokeratoosin hoitoa koskevissa kliinisissä kokeissa, joissa kontrollina käytettiin voidepohjaa. Haittavaikutusten katsotaan olevan ainakin mahdollisesti syy-yhteydessä imikimodihoitoon.

b) Haittavaikutukset taulukkomuodossa:

Haittavaikutukset esitetään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ). Tätä pienempiä ilmaantuvuuksia kliinisissä kokeissa ei raportoida tässä yhteydessä.

	<b>Ulkoisten sukuelinten visvasyyllät (3 kertaa viikossa/16 viikkoa) n = 2292</b>	<b>Pinnallinen tyvisolusyöpä (5 kertaa viikossa/6 viikkoa) n = 185</b>	<b>Aurinkokeratoosi (3 kertaa viikossa/ 4 tai 8 viikkoa) n = 252</b>
<b>Infektiot:</b>			
infektiot	yleinen	yleinen	melko harvinainen
pustelit		yleinen	melko harvinainen
herpes simplex	melko harvinainen		
sukuelinten kandidiaasi	melko harvinainen		
vaginiitti	melko harvinainen		
bakteeri-infektio	melko harvinainen		
sieni-infektio	melko harvinainen		
ylähengitystieinfektio	melko harvinainen		
vulviitti	melko harvinainen		
riniitti			melko harvinainen
influenssa			melko harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>			
lymfadenopatia	melko harvinainen	yleinen	melko harvinainen
<b>Aineenvaihdunta- ja ravitsemus:</b>			
anoreksia	melko harvinainen		yleinen
<b>Psyykkiset häiriöt:</b>			
unettomuus	melko harvinainen		
masennus	melko harvinainen		melko harvinainen
ärtyneisyys		melko harvinainen	
<b>Hermosto:</b>			



päänsärky	yleinen		yleinen
parestesiat	melko harvinainen		
huimaus	melko harvinainen		
migreeni	melko harvinainen		
uneliaisuus	melko harvinainen		
silmäsairaudet			
sidekalvon ärsytys			melko harvinainen
silmäluomien turvotus			melko harvinainen
<b>Kuulo ja tasapainoelin:</b>			
korvien sointi	melko harvinainen		
<b>Verisuonisto:</b>			
ihon punoitus	melko harvinainen		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</b>			
faryngiitti	melko harvinainen		
riniitti	melko harvinainen		
nenän tukkoisuus			melko harvinainen
nielun ja kurkunpään kipu			melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö:</b>			
pahoinvointi	yleinen	melko harvinainen	yleinen
vatsakivut	melko harvinainen		
ripuli	melko harvinainen		melko harvinainen
oksentelu	melko harvinainen		
peräsuolivaivat	melko harvinainen		
peräsuolen kouristukset	melko harvinainen		
suun kuivuminen		melko harvinainen	
<b>Iho ja ihonalainen kudos:</b>			
kutina	melko harvinainen		
dermatiitti	melko harvinainen	melko harvinainen	
follikuliitti	melko harvinainen		
punoittava ihottuma	melko harvinainen		
ekseema	melko harvinainen		
ihottuma	melko harvinainen		
lisääntynyt hikoilu	melko harvinainen		
urtikaria	melko harvinainen		
aurinkokeratoosi			melko harvinainen
eryteema			melko harvinainen
kasvojen turvotus			melko harvinainen
ihon haavauma			melko harvinainen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos:</b>			
myalgia	yleinen		yleinen
artralgia	melko harvinainen		yleinen
selkäkipu	melko harvinainen	yleinen	
raajakipu			melko harvinainen
<b>Munuaiset ja virtsätiet:</b>			

dysuria	melko harvinainen		
<b>Sukupuolielimet ja rinnat:</b>			
sukupuolielinten kivut miehillä	melko harvinainen		
siittimen häiriöt	melko harvinainen		
dyspareunia	melko harvinainen		
erektiohäiriöt	melko harvinainen		
uterovaginaalinen prolapsi	melko harvinainen		
emättimen kipu	melko harvinainen		
atrofinen vaginiitti	melko harvinainen		
vulvan sairaudet	melko harvinainen		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit:</b>			
kutina levityskohdassa	hyvin yleinen	hyvin yleinen	hyvin yleinen
kipu levityskohdassa	hyvin yleinen	yleinen	yleinen
polttava kipu levityskohdassa	yleinen	yleinen	yleinen
äritys levityskohdassa	yleinen	yleinen	yleinen
punoitus levityskohdassa		yleinen	yleinen
levityskohdan reaktiot			yleinen
verenvuoto levityskohdassa		yleinen	melko harvinainen
näppylöitä levityskohdassa		yleinen	melko harvinainen
parestesiat levityskohdassa		yleinen	melko harvinainen
ihottuma levityskohdassa		yleinen	
väsytys	yleinen		
kuumeilu	melko harvinainen		melko harvinainen
influenssan tapaiset oireet	melko harvinainen	melko harvinainen	
kipu	melko harvinainen		
heikotus	melko harvinainen		melko harvinainen
huonovointisuus	melko harvinainen		
vilunväristykset	melko harvinainen		melko harvinainen
ihotulehdus levityskohdassa			melko harvinainen
eritys levityskohdassa		melko harvinainen	melko harvinainen
tunnon herkistyminen levityskohdassa			melko harvinainen
infektio levityskohdassa		melko harvinainen	
turvotus levityskohdassa		melko harvinainen	melko harvinainen
ruvettuminen levityskohdassa		melko harvinainen	melko harvinainen
ärpi levityskohdassa			melko harvinainen
levityskohdan ihon rikkoutuminen		melko harvinainen	
paukama levityskohdassa		melko harvinainen	melko harvinainen
levityskohdan haavauma			melko harvinainen
vesikkeleitä levityskohdassa		melko harvinainen	melko

			harvinainen
kuumotus levityskohdassa			melko harvinainen
uneliaisuus		melko harvinainen	
epämukavuus			melko harvinainen
tulehdus			melko harvinainen

c) Usein ilmenevät haittavaikutukset:

Ulkoisten sukuelinten visvasyyvät:

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa tutkijoiden piti protokollan mukaisesti selvittää ilmenikö protokollassa mainittuja kliinisiä merkkejä ihoreaktioista. Nämä protokollan mukaiset selvitykset kliinisistä merkeistä osoittavat, että paikalliset ihoreaktiot olivat yleisiä näissä lumekontrolloiduissa kliinisissä kokeissa, joissa käytettiin imikimodi-emulsioidetta kolme kertaa viikossa (ks. kohta 4.4). Näitä reaktioita olivat mm. eryteema (61 %), eroosio (30 %), ekskoriaatio/hilseily (23 %) ja turvotus (14 %). Paikalliset reaktiot, kuten eryteema, johtuvat mahdollisesti imikimodi-emulsiovoiteen farmakologisista vaikutuksista.

Ihon etäreaktioita, etupäässä eryteemaa (44 %), raportoitiin myös ilmenneen lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Nämä reaktiot ilmenivät muualla kuin visvasyylien sijaintikohdissa. Näihin kohtiin oli saattanut joutua imikimodi-emulsioidetta. Useimmat ihoreaktiot olivat lieviä tai kohtalaisia, ja ne hävisivät kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen. Joissakin tapauksissa nämä reaktiot olivat kuitenkin vaikeita ja vaativat hoitoa ja/tai aiheuttivat työkyvyttömyyttä. Hyvin harvinaisissa tapauksissa vaikeat reaktiot virtsaputken suulla aiheuttivat naisilla dysuriaa (ks. kohta 4.4).

Pinnallinen tyvisolusyöpä:

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa tutkijoiden piti protokollan mukaisesti selvittää ilmenikö protokollassa mainittuja kliinisiä merkkejä ihoreaktioista. Nämä protokollan mukaiset selvitykset kliinisistä merkeistä osoittavat, että paikalliset ihoreaktiot olivat hyvin yleisiä näissä lumekontrolloiduissa kliinisissä kokeissa, joissa käytettiin imikimodi-emulsioidetta viisi kertaa viikossa (tarkempia tietoja kohdassa 4.4). Näitä reaktioita olivat mm. vaikea eryteema (31 %), vaikeat eroosiot (13 %) ja vaikea ruvenmuodostus (19 %). Paikalliset reaktiot, kuten eryteema, johtuvat mahdollisesti imikimodi-emulsiovoiteen farmakologisista vaikutuksista.

Imikimodihoidon aikaisia ihoinfektioita on havaittu. Vaikkakaan vakavia jälkiseurauksia ei ole ilmennyt, rikkoutuneen ihon mahdollinen infektoituminen on aina otettava huomioon.

Aurinkokeratoosi

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa imikimodiemulsioidetta käytettiin 3 kertaa viikossa 4 - 8 viikon ajan, yleisimmät paikalliset reaktiot olivat hoitokohdan kutina (14 %) ja polttelu hoitokohdassa (5 %). Vaikea eryteema (24 %) ja vaikea ruvenmuodostus (20 %) olivat hyvin yleisiä. Paikalliset ihoreaktiot, kuten eryteema, johtuvat mahdollisesti imikimodiemulsiovoiteen farmakologisesta vaikutuksesta. Ks. kohtia 4.2 ja 4.4, joissa on hoitotaukoja koskevia tietoja.

Imikimodihoidon aikana on havaittu ihoinfektioita. Vaikka vakavia seurauksia ei ole ilmennyt, on aina pidettävä mielessä rikkoutuneen ihon infektoitumismahdollisuus.

d) Kaikkiin käyttöaiheisiin liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia:

On raportoitu, että imikimodihoidon jälkeen on ilmennyt paikallista hypo- ja hyperpigmentaatiota. Seurantatietojen perusteella on ilmeistä, että nämä ihon värinmuutokset voivat jäädä pysyviksi joillakin potilailla. Viiden vuoden kuluttua pinnallisen tyvisolusyövän hoidosta 162 potilaalle tehdyssä seurannassa havaittiin lievää hypopigmentaatiota 37 %:lla potilaista. Kohtalaista hypopigmentaatiota havaittiin 6 %:lla potilaista. 56 %:lla potilaista ei ole ollut hypopigmentaatiota. Hyperpigmentaatiota ei ole raportoitu.

Aurinkokeratoosin hoitoa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu 0,4 %:ssa (5/1214) alopesiaa hoitoalueella tai sen ympäristössä. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on saatu raportteja epäillyistä alopesiatapauksista pinnallisen tyvisolusyövän ja ulkoisten sukuelinten visvasyyllän hoidon yhteydessä.

Hemoglobiinipitoisuuden, valkosolujen, absoluuttisten neutrofilien ja trombosyyttien määrän pienenemistä on havaittu kliinisissä kokeissa. Mainittua pienentymistä ei pidetä kliinisesti merkittävänä potilailla, joiden vertamuodostava järjestelmä on normaali. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut mukana potilaita, joiden vertamuodostava järjestelmä on ollut poikkeava. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu tapauksista, joissa veriarvojen lasku on vaatinut hoitotoimenpiteitä. Markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana on raportoitu kohonneita maksaentsyymejä.

Harvinaisia raportteja autoimmuunitilojen pahenemisesta on ilmoitettu.

Dermatologisia lääkeainereaktioita muulla iholla, kuten erythema multiforme -tapauksia, on raportoitu harvoin kliinisissä tutkimuksissa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoituja vakavia ihoreaktioita ovat mm. erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja lupus erythematosus iholla.

e) Pediatriset potilaat:

Lapsipotilaita hoidettiin imikimodilla kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.1). Systeemisiä vaikutuksia ei havaittu. Antopaikan reaktioita ilmaantui useammin imikimodihoidon kuin plasebon jälkeen, mutta reaktioiden ilmaantuvuus ja voimakkuus eivät kuitenkaan eronneet siitä, mitä on havaittu aikuisilla hyväksytyissä käyttöaiheissa. Imikimodin ei havaittu aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia lapsipotilaille.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Paikallisesti annosteltuna imikimodiemulsiovoiteen systeeminen yliannostus on epätodennäköinen, koska perkutaaninen imeytyminen on vähäistä. Tutkimukset kaniineilla osoittavat letaalin ihoannoksen olevan suurempi kuin 5 g/kg. Jatkuva imikimodiemulsiovoiteen yliannostus iholla voi johtaa vaikeisiin paikallisiin ihoreaktioihin.

200 mg:n kerta-annosta imikimodia, (vastaa noin 16 annospussin sisältöä) otettuna vahingossa suun kautta, voi seurata pahoinvointia, oksentelua, päänsärkyä, lihaskipua ja kuumetta. Vakavin kliininen haittavaikutus, joka raportoitiin usean  $\geq 200$  mg:n oraalisen annoksen jälkeen, oli verenpaineen lasku, joka korjaantui suun kautta tai suonensisäisesti annetun nestehoidon jälkeen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antiviraalinen paikalliskemoterapia, ATC-koodi: D06BB10

Imikimodi on immuunivasteen muuntaja. Havainnot saturoituvaa sitoutumista tutkittaessa viittaavat siihen, että imikimodivaste välittyy solukalvon reseptorin kautta sille herkissä immuunisoluissa. Imikimodilla ei ole suoraa antiviraalista vaikutusta. Koe-eläinmalleissa imikimodi tehoaa virusinfektioon ja toimii kasvaimia vastaan pääasiassa indusoimalla alfainterferonia ja muita sytokiineja. Myös kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että imikimodiemulsiovoide indusoi alfa-interferonia ja muita sytokiineja, kun sitä levitetään sukuelinten visvasyyliin. Eräässä farmakokineettisessä tutkimuksessa todettiin suurentuneita systeemisiä alfa-interferonin ja muiden sytokiinien pitoisuuksia imikimodin paikallisen levityksen jälkeen.

#### Ulkoisten sukuelinten visvasyyliä:

Kliininen teho:

Kolmen avaintutkimuksen (III faasi) tulokset osoittivat, että 16 viikon hoito imikimodilla oli merkitsevästi tehokkaampi kuin hoito pelkällä voidepohjalla, kun mitattiin hoidettujen syylien täydellistä häviämistä.

119:sta imikimodilla hoidetusta naispuolisesta potilaasta syyliä hävisivät täydellisesti 60 %:lla, kun 105:stä voidepohjalla hoidetusta potilaasta parantui täydellisesti 20 % (95 % luottamusväli erolle 20 %:sta 61 %:iin,  $p < 0,001$ ). Täydellisesti parantuneilla imikimodilla hoidetuilla potilailla syyliä hävisivät keskimäärin 8 viikossa.

157:stä imikimodilla hoidetusta miespuolisesta potilaasta syyliä hävisivät täydellisesti 23 %:lla, kun 161:stä voidepohjalla hoidetusta potilaasta parantui täydellisesti 5 % (95 % luottamusväli erolle 3 %:sta 36 %:iin,  $p < 0,001$ ). Täydellisesti parantuneilla imikimodilla hoidetuilla potilailla syyliä hävisivät keskimäärin 12 viikossa.

#### Pinnallinen tyvisolusyöpä:

Kliininen teho:

Imikimodihoidon vaikuttavuutta tutkittiin kahdessa vehikkelin suhteen kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa annostelun ollessa 5 kertaa viikossa kuuden viikon ajan. Kohdekasvaimet olivat histologisesti varmistettuja yksittäisiä primaarisia pinnallisia tyvisolusyöpiä, joiden vähimmäiskoko oli  $0,5 \text{ cm}^2$  ja suurin läpimitta 2 cm. Kasvaimia, jotka sijaitsivat 1 cm:n päässä silmäluomista, nenästä, suusta, korvista tai hiusrajasta ei tutkittu.

Näistä kahdesta tutkimuksesta saatujen tietojen yhteisanalyysi osoitti, että kasvain hävisi histologisesti varmistettuna 82 %:lla (152/185) potilaista. Kun mukaan otettiin myös kliininen arvio, kasvain hävisi tämän yhdistetyn päätepisteen perusteella 75 %:lla (139/185) potilaista. Tulos on tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,001$ ) verrattuna vehikkelillä käsiteltyyn ryhmään, 3 % (6/179) ja vastaavasti 2 % (3/179). Merkitsevä yhteys havaittiin hoidon aikana ilmenneiden paikallisten ihoreaktioiden voimakkuuden (esim. eryteema) ja tyvisolusyövän täydellisen häviämisen välillä.

Viiden vuoden tulokset pitkäaikaisesta avoimesta, kontrolloimattomasta tutkimuksesta osoittavat, että noin 77,9 % [95 %:n luottamusväli (71,9 %, 83,8 %)] kaikista potilaista, joilla hoito aloitettiin, kasvain hävisi kliinisesti ja pysyi poissa 60 kuukauden kohdalla.

#### Aurinkokeratoosi

Kliininen teho:

Imikimodin tehoa annosteltuna 3 kertaa viikossa yhden tai kahden 4-viikkoisen hoitojakson ajan, joiden välillä oli 4 viikon hoitotauko, tutkittiin kahdessa kaksoissokkoutetussa kliinisessä kokeessa, joissa kontrollina oli valmisteen voidepohja. Potilailla oli kliinisesti tyypillisiä, näkyviä, selvästi rajattuja, ei-hyperkeratoottisia, ei-hypertrofisia aurinkokeratoosimuutoksia yhtenäisellä  $25 \text{ cm}^2$ :n suuruisella hoitoalueella kaljuuntuvassa päänahassa tai kasvoilla. Hoitoalue käsitti 4 - 8

aurinkokeratoosileesiota. Yhdistetyissä tutkimuksissa (imikimodi miinus lumelääke) täydellinen parantuminen saavutettiin 46,1 %:lla potilaista (CI 39,0 %, 53,1 %).

Kahden seuranta-tutkimuksen yhdistetyt yhden vuoden tulokset osoittavat, että sairaus uusiutui 27 %:lla (35/128 potilaista) niistä potilaista, joilla leesiot hävisivät kliinisesti yhden tai kahden hoitajakson jälkeen. 5,6 % (41/737) yksittäisistä leesiosta uusiutui. Vastaavat luvut voidepohjalla olivat 47 % (8/17) ja 7,5 % (6/80 leesiota).

Imikimodin pitkäkestoisia vaikutuksia selvitettiin kahdessa avoimessa, satunnaistetussa ja kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa verrattiin imikimodia ja paikallisesti käytettävää diklofenaakkia aurinkokeratoosia sairastavien potilaiden hoidossa. Tutkimuksissa selvitettiin sairauden etenemiseriskiä *in situ*-karsinoomaksi tai invasiiviseksi okasolusyöväksi. Hoitoja annettiin virallisten suositusten mukaisesti. Jos hoidetulla alueella olevat aurinkokeratoosileesiot eivät hävinneet täysin, hoitojaksoja voitiin antaa lisää. Kaikkia potilaita seurattiin, kunnes leesiot hävisivät tai kunnes satunnaistamisesta oli kulunut 3 vuotta. Tulokset käyvät ilmi kummastakin tutkimuksesta tehdystä meta-analyysistä.

Tutkimuksiin osallistui yhteensä 482 potilaista. Näistä 481 potilaista sai tutkimushoitoa. Potilaista 243 sai imikimodihoidon ja 238 paikallisesti käytettävää diklofenaakkia. Kummassakin hoitoryhmässä hoidettava aurinkokeratoosialue oli yhtenäisellä noin 40 cm<sup>2</sup>:n suuruisella alueella kaljuuntuvassa päänahassa tai kasvoilla, ja lähtötilanteessa kliinisesti tyypillisiä aurinkokeratoosileesioita oli keskimäärin 7. Kliinistä kokemusta on 90 potilaasta, jotka saivat vähintään kolme hoitajaksoa imikimodia; 80 potilaista sai vähintään viisi hoitajaksoa imikimodia kolmen vuoden tutkimusjakson aikana.

Ensisijaisen päätapahtuman osalta todettiin histologinen eteneminen *in situ*-karsinoomaksi tai invasiiviseksi okasolusyöväksi 3 vuoden aikana yhteensä 13 potilaalla (5,4 %) imikimodiryhmän 242 potilaasta ja 26 potilaalla (11,0 %) diklofenaakkiryhmän 237 potilaasta, ero oli -5,6 % (95 % CI: -10,7 %- -0,7 %). Neljällä (1,7 %) imikimodiryhmän 242 potilaasta ja seitsemällä (3,0 %) diklofenaakkiryhmän 237 potilaasta todettiin histologinen eteneminen invasiiviseksi okasolusyöväksi 3 vuoden tutkimusjakson aikana.

Yhteensä 126 potilaalla (52,1 %) imikimodihoidon saaneesta 242 potilaasta ja 84 potilaalla (35,4 %) paikallista diklofenaakkihoidon saaneesta 237 potilaasta havaittiin täydellinen kliininen paraneminen hoidetulla aurinkokeratoosialueella viikolla 20 (eli noin 8 viikkoa ensimmäisen hoitajakson päätyttyä); ero oli 16,6 % (95 % CI: 7,7 %-25,1 %). Niillä potilailla, joilla havaittiin täydellinen kliininen paraneminen hoidetulla aurinkokeratoosialueella, arvioitiin aurinkokeratoosileesioiden uudelleen ilmaantumista. Näissä tutkimuksissa potilas laskettiin uusineeksi, jos täysin parantuneella alueella havaittiin vähintään yksi aurinkokeratoosileesio. Uusiutunut leesio saattoi tällöin sijaita samassa kohdassa kuin aiemmin tai kyseessä oli uusi leesio, joka sijaitsi missä tahansa kohdassa hoidetulla aurinkokeratoosialueella. Aurinkokeratoosileesioiden uusiutumiseriski hoidetulla alueella (määriteltynä kuten edellä) oli 39,7 % (50/126 potilaasta) kuukauteen 12 mennessä imikimodihoidon saaneilla potilailla. Vastaava luku paikallisella diklofenaakkihoidolla oli 50,0 % (42/84 potilaasta); ero oli -10,3 % (95 % CI: -23,6 %- -3,3 %). Uusiutumiseriski kuukauteen 36 mennessä oli 66,7 % (84/126 potilaasta) imikimodihoidon saaneilla potilailla ja 73,8 % (62/84 potilaasta) paikallisella diklofenaakkihoidolla; ero oli -7,1 % (95 % CI: -19,0 %- -5,7 %).

Mahdollisuus siihen, että täysin parantuneelle alueelle uudelleen ilmaantuneet aurinkokeratoosileesiot (määriteltynä kuten edellä) hävisivät taas kokonaan, oli toisen imikimodihoidon jälkeen 80 % ja toisen paikallisen diklofenaakkihoidon jälkeen 50 %.

#### Pediatriset potilaat:

Hyväksytyjä käyttöaiheita (kondyloomat, aktiivinen keratoosi ja pinnallinen tyvisolusyöpä) ei esiinny yleisesti lapsilla, eikä niitä tutkittu.

Aldara-emulsioidetta tutkittiin neljässä satunnaistetussa, vehikkelikontrolloidussa, kaksoissokkotutkimuksessa 2–15-vuotiailla lapsilla, joilla oli ontelosyyliä (imikimodiryhmä, n= 576,

vehikkeliryhmä, n = 313). Näissä tutkimuksissa imikimodin ei todettu olevan tehokas mitään tutkittua annostusta käytettäessä (3 x viikossa enintään 16 viikon ajan ja 7 x viikossa enintään 8 viikon ajan).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Ulkoisten sukuelinten visvasyyvät, pinnallinen tyvisolusyöpä ja aurinkokeratoosi:

Vähemmän kuin 0,9 % paikallisesti levitetystä kerta-annoksesta radioaktiivista imikimodia imeytyi koehenkilöillä ihon läpi. Verenkiertoon imeytynyt pieni määrä lääkeainetta erittyi välittömästi sekä virtsaan että ulosteisiin keskimäärin kolmen suhteessa yhteen. Mitattavia määriä (>5 ng/ml) lääkettä ei havaittu seerumissa kerta-annoksen eikä usean paikallisen annoksen jälkeen.

Systeeminen altistus (ihon läpi imeytyneenä) laskettiin virtsasta ja ulosteista löydetyn [<sup>14</sup>C]-imikimodin sisältämän hiili-14:n määrän perusteella.

Vähäistä 5-prosenttisen imikimodi-emulsiovoiteen systeemistä imeytymistä ihon läpi havaittiin 58 aktiinkeratoosia sairastavalla potilaalla, kun sitä annosteltiin 3 kertaa viikossa 16 viikon ajan. Perkutaanisen imeytymisen määrä ei muuttunut merkittävästi tässä tutkimuksessa ensimmäisen ja viimeisen annoksen välillä. Seerumin huippupitoisuuksia tutkittiin viikon 16 lopulla kello 9 ja 12 välillä. Pitoisuudet olivat 0,1 ng/l kun voidetta oli levitetty kasvoille (12,5 mg, 1 kertakäyttöpussillinen), 0,2 ng/l kun voidetta oli levitetty päänahkaan (25 mg, 2 pussillista) ja 1,6 ng/l, kun voidetta oli levitetty käsiin/käsivarsiin (75 mg, 6 pussillista). Levitysalueen suuruutta ei kontrolloitu ryhmillä, joilla voidetta levitettiin päänahan ja käsiin/käsivarsien alueelle. Annos-pitoisuussuhdetta ei todettu. Laskettu näennäinen puoliintumisaika oli noin 10 kertaa pitempi kuin 2 tunnin puoliintumisaika, joka havaittiin ihonalaisen injektion jälkeen aikaisemmassa tutkimuksessa, mikä viittaa valmisteen pitkäaikaiseen ihoretentioon. Virtsassa todettu määrä oli näillä potilailla alle 0,6 % viikolla 16 annetusta annoksesta.

### Pediatriset potilaat:

Imikimodin farmakokinetiikkaa on tutkittu lapsilla, joilla oli ontelosyyliä ja jotka saivat paikallisesti annettavaa imikimodia kerta-annoksena tai toistuvasti. Systeemiset altistustiedot osoittivat, että ontelosyyliämuutosalueen iholle paikallisesti levitetty imikimodi imeytyi 6–12-vuotiaiden lapsipotilaiden iholta vain vähäisessä määrin ja sen imeytyminen oli verrattavissa terveiden aikuisten ja aktiivista keratoosia tai pinnallista tyvisolusyöpää sairastavien aikuispotilaiden tietoihin. Nuoremmilla, 2–5-vuotiailla potilailla lääke imeytyi C<sub>max</sub>-tietojen perusteella tehokkaammin kuin aikuisilla.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, mutageenisuutta ja teratogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Neljän kuukauden ihotoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotilla havaittiin, että ruumiinpaino laski merkittävästi ja pernan paino suureni annoksilla 0,5-2,5 mg/kg. Samanlaisia vaikutuksia ei havaittu hiirillä suoritetuissa neljän kuukauden ihokokeissa. Molemmilla lajeilla havaittiin paikallista ihoärsytystä, varsinkin suuremmilla annoksilla.

Kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa annosteltuna kolmena päivänä viikossa hiirten iholle ei syntynyt kasvaimia levityskohtaan. Hepatosellulaarisia kasvaimia esiintyi kuitenkin käsitellyillä eläimillä enemmän kuin verrokeilla. Tämän mekanismia ei tunneta, mutta koska imikimodi imeytyy heikosti ihmisen iholta systeemiseen verenkiertoon eikä ole mutageeninen, systeemisestä altistumisesta aiheutuvat riskit ihmiselle ovat todennäköisesti pieniä. Lisäksi rotilla tehdyssä 2-vuotisessa oraalissa karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu kasvaimia.

Imikimodi-emulsiovoidetta tutkittiin fotokarsinogeenisyyttä määrittävällä biomääritysmenetelmällä karvattomissa albinohiirissä, joita altistettiin simuloidulle auringon ultraviolettisäteilylle (UVR). Eläimiä käsiteltiin imikimodi-emulsiovoiteella kolmasti viikossa ja niitä säteilytettiin 5 päivänä viikossa 40 viikon ajan. Hiiriä seurattiin sen jälkeen vielä 12 viikkoa, joten seuranta kesti yhteensä 52 viikkoa. Kasvaimia ilmeni aikaisemmin ja suurempia määriä ryhmässä, jota käsiteltiin voidevehikkelillä verrattuna pieniannoksista UV-säteilyä saaneiden hiirten kontrolliryhmään. Tämän löydöksen merkitystä ihmisen

kannalta ei tiedetä. Imikimodi-emulsiovoiteen paikallinen annostelu ei aiheuttanut millään annoksella kasvainten lisääntymistä verrattuna pelkkää vehikkeliä saaneeseen ryhmään.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Isosteearinihappo,  
bentsyylialkoholi,  
setyylialkoholi,  
stearyylialkoholi,  
valkoinen pehmeä parafiini,  
polysorbaatti 60,  
sorbitaanistearaatti,  
glyseroli,  
metyylihydroksibentsoaatti (E 218),  
propyylihydroksibentsoaatti (E 216),  
ksantaanikumi,  
puhdistettu vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Annospussin sisältöä ei saa käyttää uudelleen avaamisen jälkeen.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Pakkauksessa on 12 tai 24 polyesteri/alumiinifolio -kerta-annospussia, jossa 250 mg emulsiovoidetta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Meda AB  
Pipers väg 2  
170 73 Solna  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/98/080/001-002



## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 syyskuu1998  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03 syyskuu 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Saksa

MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstraße 1  
61352 Bad Homburg  
Saksa

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aldara 5 % emulsiovoide  
imikimodi

### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Kukin annospussi sisältää 12,5 mg imikimodia 250 mg:ssa emulsiovoidetta (5 %).  
100 mg emulsiovoidetta sisältää 5 mg imikimodia

### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: isosteariinihappo, bentsyylialkoholi, setyylialkoholi, stearyylialkoholi, valkoinen pehmeä parafiini, polysorbaatti 60, sorbitaanistearaatti, glyseroli, metyylihydroksibentsoaatti (E 218), propyylihydroksibentsoaatti (E 216), ksantaanikumi, puhdistettu vesi.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Emulsiovoide  
12 annospussia. Jokainen pussi sisältää 250 mg emulsiovoidetta.  
24 annospussia. Jokainen pussi sisältää 250 mg emulsiovoidetta.

### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Iholle.

### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Vain kertakäyttöön. Hävitä käytön jälkeen annospussiin jäänyt voide.

### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

### **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Meda AB  
170 73 Solna  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Aldara

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ANNOSPUSSITEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Aldara 5 % emulsiovoide  
imikimodi  
Iholle

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

250 mg emulsiovoide

**6. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Aldara 5 % emulsiovoide imikimodi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aldara on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Aldaraa
3. Miten Aldaraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aldaran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Aldara on ja mihin sitä käytetään

Aldara-emulsiovoidetta voidaan käyttää kolmeen eri sairauteen. Lääkärisi voi määrätä Aldara-voidetta:

- Ulkoisten sukuelinten ja peräaukon ympäristön visvasyylien (Condylomata acuminata) hoitoon
- Pinnallisen tyvisolusyövän hoitoon.

Se on yleinen, hitaasti kasvava ihosyöpämuoto, jonka leviäminen elimistön muihin osiin on erittäin epätodennäköistä. Sitä ilmenee tavallisimmin keski-ikäisillä ja ikääntyneillä, erityisesti vaaleaihaisilla. Se aiheutuu liiallisesta altistuksesta auringonvalolle. Jos tyvisolusyöpä jää hoitamatta, se voi aiheuttaa esimerkiksi kasvoihin rumentavia jälkiä. Sen vuoksi sen varhainen toteaminen ja hoito on tärkeää.

- Aurinkokeratoosiin.

Aurinkokeratoosissa iholle muodostuu karkeita alueita henkilöille, jotka ovat elinaikanaan altistuneet runsaalle auringonvalolle. Alueet voivat olla ihon värisiä, harmahtavia, vaaleanpunaisia, punaisia tai ruskeita. Ne voivat olla litteitä ja suomuisia tai koholla olevia, karkeita, kovia ja syyläisiä. Aldara-emulsiovoidetta käytetään vain kasvojen ja päänahan litteille aurinkokeratoosialueille potilailla, joiden immuunijärjestelmä toimii normaalisti, silloin kun lääkärisi on todennut Aldara-hoidon sinulle sopivimmaksi hoidoksi.

Aldara-emulsiovoide auttaa elimistösi omaa immuunijärjestelmää tuottamaan sellaisia luonnollisia aineita, jotka auttavat elimistöä torjumaan tyvisolusyöpää, aurinkokeratoosia ja viruksia, jotka aiheuttavat visvasyyliä.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Aldaraa

##### Älä käytä Aldaraa

- jos olet allerginen imikimodille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Aldaraa

- Jos olet aikaisemmin käyttänyt Aldaraa tai muita vastaavia lääkevalmisteita, kerro tästä lääkärille ennen hoidon aloittamista.
- Jos kärsit autoimmuunisairauksista.
- Jos sinulle on tehty elinsiirto.
- Älä käytä Aldaraa ennen kuin hoidettavan alueen iho on parantunut aikaisemman lääkehoidon tai leikkauksen jälkeen.
- Vältä emulsiovoiteen joutumista silmiin, huulille ja sieraimiin. Jos vahingossa näin kuitenkin käy, poista voide huuhtelemalla vedellä.
- Älä levitä emulsiovoidetta kehonsisäisesti.
- Älä käytä enemmän emulsiovoidetta kuin mitä lääkäri on määrännyt
- Älä peitä käsiteltyä kohtaa kääreellä tai sidoksella Aldaran levittämisen jälkeen.
- Jos käsitelty alue tuntuu liian kipeältä, emulsiovoide pitää pestä pois miedolla saippualla ja vedellä. Heti kun tilanne rauhoittuu, voit jatkaa emulsiovoiteen käyttöä.
- Kerro lääkärille, jos verenkuvassasi on epänormaaleja muutoksia.

Aldaran vaikutustavan vuoksi voide voi pahentaa hoitokohteessa olevaa tulehdusta.

- Noudata lisäksi seuraavia varotoimia, jos sinua hoidetaan visvasyylien vuoksi:

Miesten, joilla on visvasyyliä esinahan alla, tulee vetää esinahka taaksepäin ja pestä terska ja esinahka sisäpuolelta päivittäin. Esinahan kireyden ilmaantuminen on todennäköisempää, jos aluetta ei pestä päivittäin. Esinahan kireyden varhaisia merkkejä ovat turvotus ja ihon kuoriutumisen tai vaikeudet vetää esinahkaa taaksepäin. Tällaisten oireiden ilmetessä hoito on keskeytettävä välittömästi ja otettava yhteys lääkäriin.

Jos sinulla on avohaavoja: älä aloita Aldaran käyttöä ennen kuin haavat ovat parantuneet.

Jos sinulla sisäisiä visvasyyliä: älä laita Aldaraa virtsaputkeen (reikään, josta virtsa tulee ulos), emättimeen, kohdunkaulaan tai minnekään peräaukon sisäpuolelle.

Älä käytä tätä lääkitystä kuin yhden hoitjakson verran, jos lääkärisi on kertonut sinulle, että sinulla on vakavia immuunijärjestelmän ongelmia joko sairauden tai muun lääkityksen vuoksi. Kerro lääkärillesi, jos olet HIV-positiivinen, sillä Aldaran ei ole osoitettu olevan yhtä tehokas HIV-positiivisilla potilailla. Jos aiot olla yhdynnässä silloin, kun sinulla vielä on visvasyyliä, käytä Aldaraa yhdynnän jälkeen - ei ennen. Aldara voi heikentää kondomeja ja pessaareita, joten voiteen tulee olla imeytynyt ennen yhdyntää. Muista, että Aldara ei estä HI-virusta tai muita sukupuolitauteja tarttumasta toiseen ihmiseen.

- Noudata lisäksi seuraavia varotoimia, jos sinua hoidetaan tyvisolusyövän tai aurinkokeratoosin vuoksi:

Älä ota UV-lamppuhoitoa tai käy solariumissa ja vältä altistumasta auringonvalolle Aldara-hoidon aikana. Käytä ulkosalla UV-säteiltä suojaavaa vaatekangasta ja leveälierisiä päähineitä.

Aldaraa käytettäessä hoitoalueen iho todennäköisesti poikkeaa selvästi normaalista ihon paranemiseen saakka.

## Lapset ja nuoret

Lääkkeen käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

## Muut lääkevalmisteet ja Aldara

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Aldara-emulsiovoiteen kanssa yhteensopimattomia lääkkeitä ei ole tiedossa.

## Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Sinun täytyy kertoa lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Lääkärisi kertoo sinulle Aldara-emulsiovoiteen raskaudenaikaisen käytön vaaroista ja eduista. Eläinkokeet eivät ole osoittaneet suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauden aikana käytettäessä.

Älä imetä lastasi Aldara-emulsiovoiteen käytön aikana, sillä ei tiedetä, erittyykö imikimodi äidinmaitoon.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## Aldara-emulsiovoide sisältää metyylihydroksibentsoattia, propyylihydroksibentsoattia, setyylialkoholia, stearyylialkoholia ja bentsyylialkoholia

Metyylihydroksibentsoatti (E 218) ja propyylihydroksibentsoatti (E 216) saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneinä). Setyylialkoholi ja stearyylialkoholi voivat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 mg bentsyylialkoholia per annospussi. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

## 3. Miten Aldaraa käytetään

### Lapset ja nuoret:

Lääkkeen käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

### Aikuiset:

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Pese kädet huolellisesti ennen voiteen levitystä ja sen jälkeen. Älä peitä hoitokohtaa siteillä tai muilla kääreillä Aldara emulsiovoiteen levittämisen jälkeen.

Avaa uusi annospussi jokaisella käyttökerralla. Hävitä annospussi ja siinä jäljellä oleva emulsiovoide käytön jälkeen. Älä säästä avattua annospussia myöhempää käyttöä varten.

Hoitokertojen lukumäärä ja kesto on erilainen hoidettaessa ulkoisten sukuelinten visvasyyliä, tyvisolusyöpää tai aurinkokeratoosia (ks. asianomaisia hoito-ohjeita).

### Aldara-emulsiovoiteen levitysohjeet



• Jos saat hoitoa sukuelinten visvasyylien vuoksi:

Levitysohjeet (maanantai, keskiviikko ja perjantai)

1. Ennen nukkumaan menoa pese kädet ja hoidettava alue miedolla saippualla ja vedellä. Kuivaa huolella.
2. Aukaise uusi annospussi ja purista emulsiovoidetta sormenpäihin.
3. Levitä ohut kerros Aldara-emulsiovoidetta puhtaalle, kuivalle visvasyyliäalueelle ja hiero kevyesti voidetta ihoon, kunnes se on imeytynyt kokonaan.
4. Voiteen levityksen jälkeen hävitä aukaistu annospussi ja pese kädet saippualla ja vedellä.
5. Anna Aldara-emulsiovoiteen vaikuttaa iholla 6-10 tuntia. Älä käytä suihkua äläkä kylve tänä aikana.
6. Pese Aldara-emulsiovoiteen levitysalue 6-10 tunnin kuluttua miedolla saippualla ja vedellä.

Levitä Aldara emulsiovoidetta 3 kertaa viikossa. Käytä voidetta esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Yhden annospussin sisältämä emulsiovoidemäärä riittää noin 20 cm<sup>2</sup>:n kokoiselle hoitoalueelle.

Miesten, joilla on visvasyyliä esinahan alla, tulee vetää esinahka taaksepäin ja pestä terska ja esinahka sisäpuolelta päivittäin (ks. kohta 2 "Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Aldaraa").

Jatka Aldara-voiteen käyttöä ohjeen mukaan, kunnes syyläsi ovat täysin hävinneet (puolet niistä naisista, joilla syyvät häviävät, parantuu 8 viikossa ja puolet miehistä, joilla syyvät häviävät, parantuu 12 viikossa, mutta joillakin potilailla syyvät voivat hävitä jo neljässä viikossa).

Älä käytä Aldaraa pidempään kuin 16 viikkoa visvasyylien hoitoon.

Jos sinusta tuntuu, että Aldaran vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

• Jos sinua hoidetaan tyvisolusyövän takia:

Levitysohjeet (maanantai, tiistai, keskiviikko, torstai ja perjantai)

1. Pese kädet ja hoidettava alue ennen nukkumaan menoa miedolla saippualla ja vedellä. Kuivaa perusteellisesti.
2. Aukaise uusi annospussi. Purista Aldara-emulsiovoidetta sormenpäihin.
3. Levitä Aldara-emulsiovoidetta hoidettavalle alueelle niin, että se peittää hoitoalueen ja ulottuu 1 cm:n verran sen ympärille. Hiero emulsiovoidetta kevyesti ihoon, kunnes se on imeytynyt ihoon kokonaan.
4. Hävitä aukaistu annospussi voiteen levityksen jälkeen ja pese kädet saippualla ja vedellä.
5. Anna emulsiovoiteen vaikuttaa iholla noin 8 tunnin ajan. Älä ota suihkua tai kylve tänä aikana.
6. Pese alue, jolle Aldara-emulsiovoidetta levitettiin, noin 8 tunnin kuluttua miedolla saippualla ja vedellä.

Levitä Aldara-emulsiovoidetta riittävästi niin, että se peittää hoitoalueen ja ulottuu 1 cm:n verran sen ympärille, joka viikko viitenä (5) peräkkäisenä viikonpäivänä kuuden (6) viikon ajan. Levitä voidetta esimerkiksi maanantaista perjantaihin. Älä levitä voidetta lauantaina ja sunnuntaina.

• Jos sinua hoidetaan aurinkokeratoosin takia:

Levitysohjeet (maanantai, keskiviikko ja perjantai)

1. Pese kädet ja hoidettava alue ennen nukkumaan menoa miedolla saippualla ja vedellä. Kuivaa perusteellisesti.
2. Aukaise uusi annospussi. Purista emulsiovoidetta sormenpäihin.
3. Levitä emulsiovoidetta hoidettavalle alueelle. Hiero emulsiovoidetta kevyesti ihoon, kunnes se on imeytynyt ihoon kokonaan.
4. Hävitä aukaistu annospussi voiteen levityksen jälkeen ja pese kädet saippualla ja vedellä.

5. Anna Aldara-emulsiovoiteen vaikuttaa iholla noin 8 tunnin ajan. Älä ota suihkua tai kylve tänä aikana.
6. Pese alue, jolle Aldara-emulsiovoidetta levitettiin, noin 8 tunnin kuluttua miedolla saippualla ja vedellä.

Levitä Aldara-voidetta kolme kertaa viikossa. Levitä voidetta esimerkiksi maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Yksi pussi sisältää riittävästi voidetta peittämään 25 cm<sup>2</sup> (5 x 5 cm) suuruisen alueen. Jatka hoitoa neljän viikon ajan. Neljä viikkoa ensimmäisen hoitajakson lopettamisen jälkeen lääkäri tarkastaa ihosi. Jos kaikki muutokset eivät ole hävinneet, voi olla tarpeen aloittaa toinen neljän viikon hoitajakso.

#### **Jos käytät enemmän Aldaraa kuin sinun pitäisi**

Pese vain ylimääräinen voide pois miedolla saippualla ja vedellä. Ihoreaktion hävittyä voit taas jatkaa hoitoa.

Jos vahingossa nielet voidetta, ota yhteys lääkäriin.

#### **Jos unohdat käyttää Aldaraa**

Jos unohdat levittää annoksen, levitä emulsiovoidetta heti muistaessasi ja jatka sitten käyttöä normaalisti. Älä levitä emulsiovoidetta useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä alle 1 käyttäjällä 10:stä)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä alle 1 käyttäjällä 100:sta)

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä alle 1 käyttäjällä 1 000:sta)

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä alle 1 käyttäjällä 10 000:sta).

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos et voi hyvin Aldara-emulsiovoiteen käytön aikana, kerro siitä mahdollisimman pian lääkärillesi tai apteekkisi henkilökunnalle.

Jotkut potilaat ovat havainneet ihonvärin muutoksia alueilla, joille oli levitetty Aldara-emulsiovoidetta. Yleensä nämä muutokset häviävät ajan myötä, mutta joillakin potilailla ne voivat jäädä pysyviksi.

Jos ihollasi ilmenee haitallisia reaktioita Aldara-emulsiovoiteen käytön aikana, sinun pitäisi lopettaa emulsiovoiteen käyttö, pestä alue miedolla saippualla ja vedellä ja ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin tai apteekkiin.

Joillakin henkilöillä havaittiin verisolujen määrän pienenemistä. Verisolumäärän pieneneminen voi altistaa infektioille, lisätä mustelmataipumusta tai aiheuttaa väsymystä. Jos havaitset joitakin näistä oireista, kerro tästä lääkärillesi.

Joidenkin autoimmuunisairauksista kärsivien potilaiden tila saattaa huonontua. Jos havaitset joitain muutoksia Aldara-hoidon aikana, kerro siitä lääkärillesi.

Vakavia ihoreaktioita on havaittu harvinaisina tapauksina. Jos ihollesi ilmaantuu ihovaurioita tai pisteitä, jotka alkavat pieninä punaisina alueina ja kehittyvät pienen maalitaulun kaltaisiksi alueiksi ja sinulla esiintyy myös ehkä kutinaa, kuumetta, yleistä huonovointisuutta, nivelsärkyä, näköhäiriöitä, kuumotusta, silmäkipua tai silmien kirvelyä ja suun haavaumia, lopeta Aldara-emulsiovoiteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

Joillakin potilailla on esiintynyt hiusten lähtöä hoitoalueella tai sen ympäristössä.

- Jos saat hoitoa sukuelinten visvasyylien vuoksi:

Monet Aldara-emulsiovoiteen haittavaikutuksista johtuvat lääkkeen paikallisesta vaikutuksesta ihollasi.

**Hyvin yleisiä** haittavaikutuksia ovat ihon punoitus (61 %:lla potilaista), nirhautumat (30 %:lla potilaista), hilseily ja turvotus. Myös ihonalaista kovettumista, pieniä avohaavoja, hoidettavan alueen rupeutumista paranemisen aikana ja pieniä ihonalaisia rakkuloita saattaa ilmetä. Saat myös tuntea kutinaa (32 %:lla potilaista), kuumotusta (26 %:lla potilaista) tai kipua Aldara-emulsiovoiteen levityskohdassa (8 %:lla potilaista). Useimmat näistä ihoreaktioista ovat lieviä, ja iho palautuu normaaliksi noin kahden viikon kuluessa emulsiovoiteen käytön lopettamisen jälkeen.

**Yleinen** haittavaikutus (4 %:lla potilaista) oli päänsärky, **melko harvinaisia** haittavaikutuksia olivat kuume ja flunssan kaltaiset oireet, nivel- ja lihaskivut; kohdun esiinluiskahdus, yhdyntäkivut naisilla, erektiohäiriöt, liiallinen hikoilu, huonovointisuus, maha- ja suolistovaivat, korvien soiminen, ihon punoitus, väsymys, huimaus, migreeni, pistely ja puutuminen, unettomuus, masennus, ruokahaluttomuus, turvonneet imusolmukkeet, bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (esim. yskänrokko eli herpes), emättimen infektio hiivasieni-infektio mukaan lukien, yskä ja flunssa, johon liittyy kurkkukipu.

**Hyvin harvoin** on ilmennyt vaikeita ja kivuliaita reaktioita, varsinkin silloin, kun on käytetty enemmän voidetta kuin on suositeltu. Kivuliaat ihoreaktiot emättimen suulla ovat erittäin harvoin vaikeuttaneet virtsaamista naisilla. Jos näin käy, pitää heti hakeutua lääkäriin.

- Jos sinua hoidetaan tyvisolusyövän takia:

Monet Aldara-emulsiovoiteen haittavaikutukset johtuvat sen paikallisesta vaikutuksesta ihoon. Paikalliset ihoreaktiot voivat olla merkinä siitä, että lääke vaikuttaa toivotulla tavalla.

**Hyvin yleinen** haittavaikutus on ihon lievä kutina.

**Yleisiä** haittavaikutuksia ovat mm: pistely ja puutuminen, pienet turvonneet alueet iholla, kipu, polttava kipu, ärsytys, verenvuoto, punoitus tai ihottuma. Jos ihoreaktio aiheuttaa liikaa epämiellyttäviä tuntemuksia hoidon aikana, asiasta pitää keskustella lääkärin kanssa. Hän voi suositella hoitotaukoa muutaman päivän ajaksi. Jos ilmenee märkää (mätää) tai muita infektion merkkejä, asiasta pitää keskustella lääkärin kanssa. On yleistä, että ihoreaktioiden lisäksi esiintyy imusolmukkeiden turpoamista ja selkäkipuja.

**Melko harvinaisina** haittavaikutuksina joillakin potilailla ilmenee muutoksia levityskohdassa (eritystä, tulehdusta, turvotusta, rupeutumista, ihon rikkoutumista, rakkuloita, ihottumaa) tai ärtyisyyttä, huonovointisuutta, suun kuivumista, vilustumisen tapaisia oireita (flunssaa) ja väsymystä.

- Jos sinua hoidetaan aurinkokeratoosin vuoksi:

Monet Aldara-emulsiovoiteen haittavaikutukset johtuvat sen paikallisesta vaikutuksesta ihoon. Paikalliset ihoreaktiot voivat olla merkinä siitä, että lääke vaikuttaa toivotulla tavalla.

**Hyvin yleisenä** haittavaikutuksena ilmenee iholla kutinaa.

**Yleisiä** haittavaikutuksia ovat kipu, polttava kipu, ärsytys ja punoitus.

Jos ihoreaktio hoidon aikana aiheuttaa liikaa vaivaa, ota yhteys lääkäriin. Hän voi ehkä kehottaa keskeyttämään Aldara-emulsiovoiteen levittämisen muutaman vuorokauden ajaksi (eli pitämään lyhyen hoitotauon).

Jos iholla esiintyy märkää (mätää) tai muita infektion merkkejä, keskustele asiasta lääkärin kanssa. Ihoreaktioiden lisäksi muita haittavaikutuksia voivat olla päänsärky, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, lihaskivut, nivelkivut ja väsymys.

**Melko harvoin** joillakin potilailla esiintyy muutoksia hoitoalueella (verenvuoto, tulehdus, vuoto, ihon herkistyminen, turvotus, pienet turvonneet kohdat iholla, pistely, ruvet, arvet, haavaumat tai kuumotus tai epämukavuuden tunne), tai nenän limakalvon tulehtuminen, nenän tukkoisuus, flunssa tai flunssan kaltaiset oireet, masennus, silmien ärsytys, silmäluomien turvotus, kurkkukipu, ripuli, aurinkokeratoosi, punoitus, kasvojen turvotus, haavaumat, raajakivut, kuume, heikkous ja

vilunväristykset.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Aldaran säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 25 °C.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Pussien sisältöä ei saa käyttää uudelleen avaamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Aldara sisältää**

- Vaikuttava aine on imikimodi. Kukin annospussi sisältää 250 mg emulsiovoidetta (100 mg emulsiovoidetta sisältää 5 mg imikimodia).
- Muut aineet ovat isosteariinihappo, bentsyylialkoholi, setyylialkoholi, stearyylialkoholi, valkoinen pehmeä parafiini, polysorbaatti 60, sorbitaanistearaatti, glyseroli, metyylihydroksibentsoaatti (E218), propyylihydroksibentsoaatti (E216), ksantaanikumi, puhdistettu vesi. (Katso myös kohta 2. ”Aldara-emulsiovoide sisältää metyyliparahydroksibentsoaattia, propyyliparahydroksibentsoaattia, setyylialkoholia, stearyylialkoholia ja bentsyylialkoholia”)

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

- Jokainen Aldara 5 % emulsiovoideannospussi sisältää 250 mg valkoista tai hieman kellertävää emulsiovoidetta.
- Jokainen rasia sisältää 12 tai 24 kertakäyttöistä polyesteri/alumiinifolioannospussia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

### **Myyntiluvan haltija**

Meda AB  
Pipers väg 2  
170 73 Solna  
Ruotsi

### **Valmistaja**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Saksa

**MEDA Pharma GmbH & Co. KG**



Benzstraße 1  
61352 Bad Homburg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**België/Belgique/Belgien**

Mylan EPD bvba/sprl  
Terhulpseseenweg, 6A  
B-1560 Hoeilaart  
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan EPD bvba/sprl  
Terhulpseseenweg, 6A  
B-1560 Hoeilaart  
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
бул. Ситняково 48, ет. 7  
Офис сграда „Сердика Офиси“  
1505 София  
Тел: +359 2 44 55 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
1138 Budapest  
Váci út 150  
Tel: +36 1 465 2100

**Česká republika**

MEDA Pharma s.r.o.  
Evropská 2590/33C  
Prague 6 160 00  
Tel: +420 222 004 400

**Malta**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Borupvang 1  
2750 Ballerup  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Liivalaia 13/15  
11018 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Guglgasse 15  
1110 Wien  
Tel: + 43 (0)1 86 390 0

**Ελλάδα**

MEDA Pharmaceuticals A.E.  
Αγίου Δημητρίου 63  
17456 Άλιμος  
Τηλ: +30 210 6 77 5690

**Polska**

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

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
Tel: +34 900 102 712

**Portugal**

BGP Products, Unipessoal, Lda.  
Av. D. João II,  
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4  
1990-095 Lisboa  
Tel: +351 214 127 256

**France**  
Mylan Medical SAS  
40-44 rue Washington  
75008 Paris  
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

**Hrvatska**  
Mylan Hrvatska d.o.o.  
Koranska 2  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 235 059 90

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf  
Lyngháls 13  
110 Reykjavík  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Meda Pharma S.p.A.  
Via Felice Casati, 20  
20124 Milano  
Tel: +39 039 73901

**Κύπρος**  
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφ. Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
TK 2234, Λατσιά, Λευκωσία  
Τηλ.: +357 22207700

**Latvija**  
Meda Pharma SIA  
101 Mūkusalas str.  
Rīga LV - 1004  
Tāl: +371 67616137

**Lietuva**  
Meda Pharma SIA  
Žalgirio str. 90-100  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52051288

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**  
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.

**România**  
BGP PRODUCTS SRL  
Tel.: +40372 579 000

**Slovenija**  
Mylan Healthcare d.o.o.  
Dolenjska cesta 242c  
1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
MEDA Pharma spol. s r.o.  
Trnavská cesta 50  
821 02 Bratislava  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**  
Viatri Oy  
Vaisalantie 2-8/Vaisalavägen 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