ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aldara 5% Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 12,5 mg Imiquimod in 250 mg Creme (5%)
100 mg Creme enthalten 5 mg Imiquimod.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) 2,0 mg/g Creme
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216) 0,2 mg/g Creme
Cetylalkohol (Ph. Eur.) 22,0 mg/g Creme
Stearylalkohol (Ph. Eur.) 31,0 mg/g Creme

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme
Weiße bis leicht gelbliche Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von:

Äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (Condylomata acuminata) bei Erwachsenen

Kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC) bei Erwachsenen

Klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (AKs) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

<u>Dosierung</u>

Die Anwendungshäufigkeit und die Dauer der Behandlung mit Imiquimod sind bei den jeweiligen Anwendungsgebieten unterschiedlich.

<u>Äußerliche Feigwarzen bei Erwachsenen:</u>

Imiquimod-Creme ist dreimal wöchentlich (Beispiel: Montag, Mittwoch und Freitag oder Dienstag, Donnerstag und Samstag) vor dem Zubettgehen aufzutragen und 6 bis 10 Stunden lang auf der Haut zu belassen. Die Behandlung mit Imiquimod-Creme ist so lange fortzusetzen, bis alle sichtbaren Feigwarzen im Genital- oder Perianalbereich verschwunden sind, oder bis zu maximal 16 Wochen pro Behandlungszeitraum.
Bzgl. der applizierten Menge siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung

Superfizielles Basalzellkarzinom bei Erwachsenen:

Imiquimod ist 6 Wochen lang fünfmal wöchentlich (z. B. montags bis freitags) vor dem Zubettgehen aufzutragen und ca. 8 Stunden lang auf der Haut zu belassen.
Bzgl. der applizierten Menge siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung

Aktinische Keratose bei Erwachsenen:

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und begleitet werden. Imiquimod-Creme soll 4 Wochen lang jeweils dreimal wöchentlich (Beispiel: Montag, Mittwoch und Freitag) vor dem Zubettgehen aufgetragen und ca. 8 Stunden lang auf der Haut belassen werden. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Zeitraum soll dann die Abheilung der AKs beurteilt werden. Wenn noch Läsionen vorhanden sind, soll die Behandlung weitere 4 Wochen fortgesetzt werden.

Die empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels. Die empfohlene maximale Behandlungsdauer beträgt 8 Wochen.

Eine Unterbrechung im oben beschriebenen Behandlungsablauf sollte erwogen werden, wenn intensive lokale Entzündungsreaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.4) oder wenn im Behandlungsbereich eine Infektion beobachtet wird. Im Fall einer Infektion im Behandlungsbereich sollten geeignete weitere Maßnahmen ergriffen werden.
Kein Behandlungszeitraum sollte aufgrund solcher Behandlungspausen oder wegen vergessener Cremeanwendungen über 4 Wochen hinaus ausgedehnt werden.

Wenn bei der Follow-up Untersuchung 4 bis 8 Wochen nach dem zweiten Behandlungszeitraum die behandelten Läsionen nur unvollständig geheilt sind, sollte eine andere Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für alle Anwendungsbereiche geltende Informationen:

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient die Creme auftragen, sobald er /sie dies bemerkt und dann mit dem üblichen Therapieplan fortfahren. Allerdings soll die Creme nicht mehr als einmal pro Tag aufgetragen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor zur Anwendung von Imiquimod bei Kindern und Jugendlichen in den zugelassenen Indikationen.
Bei Kindern mit Molluscum Contagiosum soll Aldara nicht angewendet werden wegen mangelnder Wirksamkeit in dieser Indikation (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Äußerliche Feigwarzen:

Imiquimod-Creme ist in einer dünnen Schicht aufzutragen und in den gereinigten, mit Feigwarzen infizierten Hautbereich einzureiben, bis die Creme vollständig eingezogen ist. Nur auf die befallenen Bereiche auftragen und das Auftragen auf Innenflächen vermeiden. Imiquimod-Creme wird vor dem Zubettgehen aufgetragen. Während der 6- bis 10-stündigen Einwirkzeit soll auf Duschen oder Baden verzichtet werden. Nach der Einwirkzeit muss die Imiquimod-Creme unbedingt mit einer milden Seife und Wasser abgewaschen werden. Das Auftragen einer zu großen Menge an Creme auf die Haut oder eine zu lange Verweildauer auf der Haut kann zu schweren Reaktionen an der Anwendungsstelle führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8. und 4.9.) Ein Beutel zum Einmalgebrauch reicht aus, um einen mit Feigwarzen infizierten Bereich von 20 cm^2 zu behandeln. Einmal geöffnete Beutel sollten nicht wieder verwendet werden.
Vor und nach dem Auftragen der Creme sind die Hände gründlich zu waschen.

Unbeschnittene Männer, die Feigwarzen unter der Vorhaut behandeln, sollen die Vorhaut zurückziehen und den mit Feigwarzen infizierten Bereich täglich waschen (siehe Abschnitt 4.4).

Superfizielles Basalzellkarzinom:

Vor dem Auftragen der Imiquimod-Creme den Behandlungsbereich mit milder Seife und Wasser waschen und sorgfältig abtrocknen. Ausreichend Creme auftragen, um den Behandlungsbereich einschließlich eines Zentimeters Haut um den Tumor herum zu bedecken. Die Creme in den Behandlungsbereich einreiben, bis sie eingezogen ist. Die Creme vor dem Zubettgehen auftragen und etwa 8 Stunden auf der Haut belassen. Während dieser Einwirkzeit soll auf Duschen und Baden verzichtet werden. Nach der Einwirkzeit muss die Imiquimod-Creme unbedingt mit einer milden Seife und Wasser abgewaschen werden.
Einmal geöffnete Beutel sollten nicht wieder verwendet werden. Vor und nach dem Auftragen der Creme sind die Hände gründlich zu waschen.

Das Therapieergebnis des mit Imiquimod-Creme behandelten Tumors sollte 12 Wochen nach Ende der Behandlung beurteilt werden. Ist der behandelte Tumor nicht vollständig abgeheilt, sollte eine andere Therapie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Wenn die lokalen Hautreaktionen bei der Behandlung mit Imiquimod-Creme dem Patienten großes Unbehagen verursachten oder wenn Anzeichen für eine Infektion an der Behandlungsstelle beobachtet werden, kann die Behandlung für einige Tage ausgesetzt werden. (siehe Abschnitt 4.4). Lokale Infektionen sollten mit anderen geeigneten Maßnahmen behandelt werden.

Aktinische Keratose:

Vor dem Auftragen von Imiquimod-Creme soll der Patient den Behandlungsbereich mit milder Seife und Wasser waschen und sorgfältig abtrocknen. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Die Creme soll in den Behandlungsbereich eingerieben werden, bis sie eingezogen ist. Die Creme soll vor dem Zubettgehen aufgetragen werden und etwa 8 Stunden auf der Haut verbleiben. Während dieser Einwirkzeit soll auf Duschen und Baden verzichtet werden. Nach der Einwirkzeit soll die Imiquimod-Creme mit milder Seife und Wasser abgewaschen werden. Einmal geöffnete Beutel sollten nicht nochmals verwendet werden. Vor und nach dem Auftragen der Creme sind die Hände gründlich zu waschen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Äußere Feigwarzen, superfizielles Basalzellkarzinom und aktinische Keratose:

Kontakt mit Augen, Lippen und Nasenschleimhaut vermeiden

Unter der Behandlung mit Imiquimod-Creme kann es zu einer Verschlechterung entzündlicher Hauterscheinungen kommen.

Imiquimod Creme sollte bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (siehe Abschnitt 4.5) mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte bei diesen Patienten eine Abwägung erfolgen zwischen dem Nutzen einer Behandlung mit Imiquimod und dem mit einer möglichen Verschlimmerung ihrer Autoimmunerkrankung verbundenen Risiko.

Bei organtransplantierten Patienten (siehe Abschnitt 4.5) sollte Imiquimod Creme mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte bei diesen Patienten eine Abwägung erfolgen zwischen dem Nutzen

einer Behandlung mit Imiquimod und dem mit einer möglichen Organabstoßung oder Graft-versus-host-Reaktion verbundenen Risiko.

Imiquimod-Creme sollte nach vorheriger medikamentöser oder chirurgischer Behandlung erst dann eingesetzt werden, wenn die Haut abgeheilt ist. Die Anwendung auf geschädigter Haut kann eine erhöhte systemische Absorption von Imiquimod zur Folge haben, die zu einem erhöhten Risiko von unerwünschten Wirkungen führen kann (vgl. Abschnitte 4.8 und 4.9).

Das Anlegen eines Okklusivverbandes während der Behandlung mit Imiquimod-Creme wird nicht empfohlen.

Die sonstigen Bestandteile Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216), können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen. Cetylalkohol (Ph. Eur.) und Stearylalkohol (Ph. Eur.) können örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

In seltenen Fällen kann nach nur wenigen Anwendungen von Imiquimod Creme eine heftige nässende oder erosive lokale Entzündungsreaktion der Haut auftreten.
Diese lokalen Entzündungsreaktionen können begleitet oder auch eingeleitet werden durch grippeähnliche Symptome einschließlich Unwohlsein, Fieber, Übelkeit, Muskelschmerzen und Schüttelfrost. Eine Unterbrechung der Therapie sollte erwogen werden.

Bei Patienten mit reduzierter haematologischer Reserve (siehe Abschnitt 4.8d) sollte Imiquimod mit Vorsicht angewendet werden

<u>Äußerliche Feigwarzen:</u>

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Imiquimod- Creme bei der Behandlung von Feigwarzen im Bereich der Vorhaut bei Männern vor. Die Sicherheitsdaten für unbeschnittene Männer bei dreimal wöchentlicher Behandlung mit Imiquimod-Creme und täglicher Vorhauthygiene umfassen weniger als 100 Patienten. In anderen Studien, in denen keine tägliche Vorhauthygiene durchgeführt wurde, wurden zwei Fälle von schwerer Phimose und ein Fall mit einer zur Beschneidung führenden Striktur beobachtet. Die Behandlung dieser Patientengruppe wird nur empfohlen, wenn eine tägliche Vorhauthygiene durchgeführt wird. Frühzeichen für eine Striktur sind lokale Hautreaktionen (z.B. Erosion, Ulzeration, Ödem, Verhärtung) oder zunehmende Schwierigkeiten beim Zurückziehen der Vorhaut. Wenn diese Symptome auftreten, soll die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist die Behandlung urethraler, intravaginaler, zervikaler, rektaler oder intraanaler Warzen nicht empfehlenswert. Bei offenen Geschwüren oder Wunden darf die Behandlung mit Imiquimod-Creme erst eingeleitet werden, nachdem diese vollkommen abgeheilt sind.

Lokale Hautreizungen, wie z.B. Erythem, Erosion, Exkoriation/Schuppenbildung und Ödem treten häufig auf. Andere lokale Reaktionen, wie z.B. Induration, Ulzeration, Verschorfung und Bläschenbildung, wurden ebenfalls mitgeteilt. Sollte sich eine nicht tolerierbare Hautreaktion einstellen, ist die Creme durch Waschen des behandelten Bereichs mit Wasser und einer milden Seife zu entfernen. Die Behandlung mit Imiquimod-Creme kann fortgesetzt werden, sobald die Hautreaktion abgeklungen ist.

Bei einer Anwendung von Imiquimod-Creme in höheren als den empfohlenen Dosen besteht ein erhöhtes Risiko für schwere lokale Hautreizungen (siehe Abschnitt 4.2) In seltenen Fällen wurden auch unter sachgemäßer Anwendung schwere lokale Hautreizungen beobachtet, die eine Behandlung erforderlich machten und / oder zu einer vorübergehenden körperlichen Beeinträchtigung geführt haben. In Fällen, wo derartige Reaktionen am Ausgang der Harnröhre auftraten, hatten einige Frauen Schwierigkeiten beim Wasserlassen, die eine Notfallkatheterisierung und eine Behandlung des betroffenen Bereichs erforderlich machten.

Zur Anwendung von Imiquimod-Creme unmittelbar im Anschluss an eine Behandlung mit anderen kutan applizierten Mitteln zur Behandlung äußerlicher Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich liegen bisher keine klinischen Erfahrungen vor.

Vor dem Geschlechtsverkehr muss Imiquimod-Creme von der Haut abgewaschen werden. Die Reißfestigkeit von Kondomen und Scheidenpessaren könnte durch Imiquimod-Creme beeinträchtigt werden. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Imiquimod-Creme mit diesen Verhütungsmitteln nicht empfohlen. Es sollten andere Methoden der Empfängnisverhütung erwogen werden.

Bei immunsupprimierten Patienten wird eine wiederholte Behandlung nicht empfohlen.
Begrenzte Daten deuten zwar auf eine erhöhte Rate von Feigwarzenreduktionen bei HIV-positiven Patienten hin, Imiquimod-Creme hat in dieser Patientengruppe in Bezug auf die Beseitigung der Feigwarzen jedoch eine geringere Wirksamkeit gezeigt.

Superfizielles Basalzellkarzinom:

Die Behandlung des Basalzellkarzinoms mit Imiquimod innerhalb von 1 cm um die Augenlider, die Nase, die Lippen oder den Haaransatz wurde nicht untersucht.

Während der Therapie und bis zum Abheilen kann sich das Aussehen der betroffenen Haut merklich von der normalen Haut unterscheiden. Lokale Hautreaktionen sind häufig, aber die Intensität dieser Reaktionen nimmt im Allgemeinen während der Therapie ab oder die Reaktionen bilden sich nach Abschluss der Behandlung mit Imiquimod-Creme zurück. Die Intensität der lokalen Hautreaktionen (z. B. Erythem) steht im Zusammenhang mit der Rate der vollständigen Abheilungen. Diese lokalen Hautreaktionen können auf die Stimulation der lokalen Immunantwort zurückzuführen sein. Wenn es aufgrund der Beschwerden des Patienten oder aufgrund der Schwere der lokalen Hautreaktionen erforderlich ist, kann eine Behandlungspause von mehreren Tagen gemacht werden. Die Behandlung mit Imiquimod-Creme kann wieder aufgenommen werden, wenn die Hautreaktion abgeklungen ist.

Das klinische Ergebnis der Therapie kann nach der Regenerierung der behandelten Haut etwa 12 Wochen nach Ende der Behandlung beurteilt werden.

Über die Verwendung von Imiquimod-Creme bei immunsupprimierten Patienten liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

Bei Patienten mit rezidivierenden und vorbehandelten BCCs liegen keine klinischen Erfahrungen vor, daher wird die Anwendung bei bereits vorbehandelten Tumoren nicht empfohlen.

Daten aus einer offenen klinischen Studie weisen darauf hin, dass bei großen Tumoren (>7.25 cm^2) eine geringere Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Imiquimod-Therapie besteht.

Die behandelte Hautoberfläche sollte vor Sonneneinwirkung geschützt werden.

Aktinische Keratose

Für AK klinisch atypische oder malignitätsverdächtige Läsionen sollten einer Biopsie unterzogen werden, um die geeignete Behandlung zu bestimmen.

Imiquimod wurde nicht für die Behandlung aktinischer Keratosen auf Augenlidern, im Inneren der Nase oder der Ohren oder auf dem Lippenbereich innerhalb des Lippenrots untersucht.

Es stehen nur sehr begrenzte Daten über die Anwendung von Imiquimod für die Behandlung aktinischer Keratosen an anatomischen Stellen außerhalb des Gesichts und der Kopfhaut vor. Die verfügbaren Daten über die aktinische Keratose auf den Unterarmen und Händen unterstützen die Wirksamkeit bei diesem Anwendungszweck nicht, daher wird eine derartige Anwendung nicht empfohlen.

Imiquimod wird für die Behandlung von AK-Läsionen mit starker Hyperkeratose oder Hypertrophie, wie bei Hauthörnern nicht empfohlen.

Während der Therapie und bis zum Abheilen kann die betroffene Haut deutlich anders aussehen als die normale Haut. Lokale Hautreaktionen treten häufig auf, aber diese Reaktionen nehmen normalerweise im Laufe der Therapie an Intensität ab oder gehen nach dem Absetzen der Therapie mit Imiquimod-Creme zurück. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der vollständigen Heilungsrate und der Intensität der lokalen Hautreaktionen (z. B. Erythem). Diese lokalen Hautreaktionen können mit der Stimulation der lokalen Immunantwort zusammenhängen. Wenn die lokalen Hautreaktionen dem Patienten großes Unbehagen verursachen oder sehr stark sind, kann die Behandlung für einige Tage ausgesetzt werden. Wenn die Hautreaktionen zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit Imiquimod-Creme wieder aufgenommen werden.

Keiner der Behandlungszeiträume sollte aufgrund von ausgelassenen Dosen oder Behandlungspausen über 4 Wochen hinaus ausgedehnt werden.

Das klinische Ergebnis der Therapie kann nach der Regeneration der behandelten Haut ca. 4-8 Wochen nach Ende der Behandlung beurteilt werden.

Über die Verwendung von Imiquimod-Creme bei immunsupprimierten Patienten liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

Über die erneute Behandlung aktinischer Keratosen, die nach einem oder zwei Behandlungszeiträumen abgeheilt waren und wieder auftreten, liegen keine Daten vor. Eine derartige Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Aus den Daten einer offenen klinischen Studie geht hervor, dass Patienten mit mehr als 8 AK-Läsionen eine geringere vollständige Heilungsrate aufwiesen als Patienten mit weniger als 8 Läsionen.

Die behandelte Hautoberfläche sollte vor Sonnenstrahlen geschützt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt, auch keine Studien zu Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva. Aufgrund der minimalen perkutanen Resorption von Imiquimod-Creme sind Wechselwirkungen mit systemisch applizierten Wirkstoffen nur in geringem Maße zu erwarten.

Aufgrund der immunstimulierenden Eigenschaften sollte Imiquimod Creme mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Für Imiquimod liegen keine klinischen Daten über die Anwendung bei Schwangeren vor. Aus Tierstudien gehen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale / fötale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung hervor (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit
Obwohl weder nach einmaliger noch nach mehrmaliger topischer Anwendung quantifizierbare Serumspiegel (> 5ng/ml) erreicht wurden, kann keine Empfehlung zur Anwendung während der Stillzeit gegeben werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aldara Creme hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Allgemeine Beschreibung:

Äußerliche Feigwarzen:

Die am häufigsten mitgeteilten und als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Applikation von Imiquimod-Creme in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen in den Studien mit dreimal wöchentlicher Behandlung waren lokale Reaktionen am Ort der Behandlung der Feigwarzen (33,7% der mit Imiquimod behandelten Patienten). Über einige systemische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen (3,7%), grippeähnliche Symptome (1,1%) und Myalgien (1,5%) wurde ebenfalls berichtet.

Die von 2292 mit Imiquimod behandelten Patienten aus offenen und placebo-kontrollierten klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend dargestellt. Bei diesen Nebenwirkungen besteht zumindest möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang mit Imiquimod.

Superfizielles Basalzellkarzinom:

In Studien mit fünfmal wöchentlicher Behandlung trat bei 58% der Patienten zumindest eine Nebenwirkung auf. Zu den am häufigsten berichteten und als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Applikation der Imiquimod-Creme im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen gehören Beschwerden am Applikationsort mit einer Häufigkeit von 28,1%. Auch einige systemische Nebenwirkungen wie Rückenschmerzen (1,1%) und grippeähnliche Symptome (0,5%) wurden von den Imiquimod-Creme-Patienten berichtet.

Die von 185 mit Imiquimod-Creme behandelten Basaliom-Patienten aus einer placebo-kontrollierten klinischen Studie der Phase III berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend dargestellt. Bei diesen Nebenwirkungen besteht zumindest möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang mit Imiquimod.

Aktinische Keratose

In den Studien mit dreimal wöchentlicher Anwendung mit bis zu 2 Behandlungszeiträumen von jeweils 4 Wochen berichteten 56% der Imiquimod-Patienten von mindestens einer Nebenwirkung. Die häufigste, als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Applikation der Imiquimod-Creme im Zusammenhang stehende Nebenwirkung waren in diesen Studien eine Reaktion am Applikationsort (22% der mit Imiquimod behandelten Patienten). Auch einige systemische Nebenwirkungen einschließlich Myalgien (2%) wurden von den mit Imiquimod behandelten Patienten berichtet.

Die Nebenwirkungen, die von 252 in placebokontrollierten klinischen Studien der Phase-III mit Imiquimod-Creme behandelten Patienten mit aktinischer Keratose angegebenen wurden, werden nachstehend aufgelistet. Bei diesen Nebenwirkungen besteht zumindest möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang mit Imiquimod.

b) Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen:

Die Häufigkeit wird definiert als Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10) oder Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100). Geringere Häufigkeiten in klinischen Studien werden hier nicht wiedergegeben.

	Äußere Feigwarzen (3x/Woche/16 Wochen) N = 2292	**Superfizielles Basalzellkarzinom (5x/Woche, 6 Wochen) N = 185**	**Aktinische Keratose (3x/Woche, 4 oder 8 Wochen) N = 252**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:			
Infektion	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Pusteln		Häufig	Gelegentlich
Herpes simplex	Gelegentlich		
Candidiasis des Genitalbereichs	Gelegentlich		
Vaginitis	Gelegentlich		
Bakterieninfektion	Gelegentlich		
Pilzinfektion	Gelegentlich		
Infektion des oberen Atmungstrakts	Gelegentlich		
Vulvitis	Gelegentlich		
Rhinitis			Gelegentlich
Grippe			Gelegentlich
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems:			
Lymphadenopathie	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:			
Anorexie	Gelegentlich		Häufig
Psychiatrische Erkrankungen:			
Schlaflosigkeit	Gelegentlich		
Depression	Gelegentlich		Gelegentlich
Reizbarkeit		Gelegentlich	
Erkrankungen des Nervensystems:			
Kopfschmerzen	Häufig		Häufig
Parästhesie	Gelegentlich		
Benommenheit	Gelegentlich		
Migräne	Gelegentlich		
Schläfrigkeit	Gelegentlich		
Erkrankungen des Auges			
Bindehautreizungen			Gelegentlich
Ödem am Augenlid			Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:			
Tinnitus	Gelegentlich		
Gefäßerkrankungen:			
Hautröte	Gelegentlich		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:			
Pharyngitis	Gelegentlich		
Rhinitis	Gelegentlich		
Verstopfte Nase			Gelegentlich
Pharyngolaryngealschmerzen			Gelegentlich

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:			
Brechreiz	Häufig	Gelegentlich	Häufig
Bauchschmerzen	Gelegentlich		
Diarrhöe	Gelegentlich		Gelegentlich
Erbrechen	Gelegentlich		
Rektalbeschwerden	Gelegentlich		
Stuhldrang	Gelegentlich		
Trockener Mund		Gelegentlich	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:			
Pruritus	Gelegentlich		
Dermatitis	Gelegentlich	Gelegentlich	
Follikulitis	Gelegentlich		
Erythematöser Ausschlag	Gelegentlich		
Ekzem	Gelegentlich		
Hautausschlag	Gelegentlich		
Verstärkte Schweißbildung	Gelegentlich		
Juckreiz	Gelegentlich		
Aktinische Keratose			Gelegentlich
Erythem			Gelegentlich
Gesichtsödem			Gelegentlich
Hautulkus			Gelegentlich
Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:			
Muskelschmerzen	Häufig		Häufig
Arthralgie	Gelegentlich		Häufig
Rückenschmerzen	Gelegentlich	Häufig	
Gliederschmerzen			Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:			
Dysurie	Gelegentlich		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:			
Schmerzen im Genitalbereich beim Mann	Gelegentlich		
Beschwerden im Penisbereich	Gelegentlich		
Schmerzhafter Geschlechtsverkehr	Gelegentlich		
Erektionsstörungen	Gelegentlich		
Uterovaginaler Prolaps	Gelegentlich		
Vaginalschmerzen	Gelegentlich		
Atrophische Vaginitis	Gelegentlich		
Vulvabeschwerden	Gelegentlich		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:			
Pruritus am Applikationsort	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Schmerzen am Applikationsort	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Brennen am Applikationsort	Häufig	Häufig	Häufig
Reizung am Applikationsort	Häufig	Häufig	Häufig

Erythem am Applikationsort		Häufig	Häufig
Reaktion am Applikationsort			Häufig
Bluten am Applikationsort		Häufig	Gelegentlich
Papeln am Applikationsort		Häufig	Gelegentlich
Parästhesie am Applikationsort		Häufig	Gelegentlich
Ausschlag am Applikationsort		Häufig	
Müdigkeit	Häufig		Häufig
Pyrexie	Gelegentlich		Gelegentlich
Grippeähnliche Erkrankung	Gelegentlich	Gelegentlich	
Schmerzen	Gelegentlich		
Asthenie	Gelegentlich		Gelegentlich
Unbehagen	Gelegentlich		
Rigor	Gelegentlich		Gelegentlich
Dermatitis am Applikationsort			Gelegentlich
Exsudat am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Hyperästhesie am Applikationsort			Gelegentlich
Entzündung am Applikationsort		Gelegentlich	
Ödem am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Schorfbildung am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Narbe am Applikationsort			Gelegentlich
Hautzerstörung am Applikationsort		Gelegentlich	
Schwellung am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Ulkus am Applikationsort			Gelegentlich
Bläschen am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Wärme am Applikationsort			Gelegentlich
Lethargie		Gelegentlich	
Unbehagen			Gelegentlich
Entzündung			Gelegentlich

c) Häufig auftretende Nebenwirkungen:

Äußere Feigwarzen:

Die Prüfärzte der placebo-kontrollierten Studien wurden aufgefordert, wie im Prüfplan vorgesehen die klinischen Anzeichen (Hautreaktionen) zu beurteilen. Diese laut Prüfplan vorgesehene Bewertung der klinischen Anzeichen zeigt, dass es in diesen placebo-kontrollierten klinischen Studien mit dreimal wöchentlicher Behandlung mit Imiquimod-Creme häufig zu lokalen Hautreaktionen einschließlich Erythem (61%), Erosion (30%), Exkoriation/Abblättern/Abschuppen (23%) und Ödem (14%) kam (siehe Abschnitt 4.4). Die lokalen Hautreaktionen wie Erythem sind wahrscheinlich eine Auswirkung der pharmakologischen Wirkungen von Imiquimod-Creme.

In diesen Studien wurde auch über das Auftreten von Hautreaktionen, hauptsächlich Erythemen (44%), außerhalb des Applikationsorts berichtet. Diese Reaktionen traten in Bereichen ohne Infektion mit Feigwarzen auf, die möglicherweise mit Imiquimod-Creme in Kontakt gelangten. Die meisten Hautreaktionen waren leichten bis mittleren Schweregrades und verschwanden innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung. Allerdings waren diese Reaktionen in manchen Fällen schwerwiegender, so dass eine Behandlung erforderlich war und/oder eine vorübergehende

körperliche Beeinträchtigung vorlag. In sehr seltenen Fällen führten stärkere Reaktionen am Ausgang der Harnröhre bei Frauen zu schmerzhafter Blasenentleerung (siehe Abschnitt 4.4).

Superfizielles Basalzellkarzinom:

Die Prüfärzte der placebo-kontrollierten Studien wurden aufgefordert, wie im Prüfplan vorgesehen die klinischen Anzeichen (Hautreaktionen) zu beurteilen. Diese laut Prüfplan vorgesehene Bewertung der klinischen Anzeichen zeigt, dass es in diesen Studien mit fünfmal wöchentlicher Behandlung mit Imiquimod-Creme sehr häufig zu schweren Erythemen (31%), schweren Erosionen (13%), und zu schwerer Schorfbildung und Verkrustung (19%) kam. Die lokalen Hautreaktionen wie Erythem sind wahrscheinlich eine Auswirkung der pharmakologischen Wirkungen von Imiquimod-Creme.

Darüber hinaus wurden Hautinfektionen während der Behandlung mit Imiquimod beobachtet. Zwar traten keine schweren Folgeerscheinungen auf, doch die Möglichkeit einer Infektion in verletzter Haut sollte immer in Betracht gezogen werden.

Aktinische Keratose

In klinischen Studien mit Imiquimod Creme (3 x wöchentlich, 4 bzw. 8 Wochen) waren die am häufigsten auftretenden lokalen Nebenwirkungen Juckreiz am Applikationsort (14%) und Brennen am Applikationsort (5%). Schwere Erytheme (24%) sowie schwere Schorfbildung und Verkrustung (20%) waren sehr häufig. Lokale Hautreaktionen wie Erytheme sind wahrscheinlich ein Ausdruck der pharmakologischen Wirkung von Imiquimod-Creme. Siehe unter 4.2 und 4.4 Informationen über Behandlungspausen.

Während der Behandlung mit Imiquimod wurden Infektionen der Haut beobachtet. Zwar traten keine schweren Folgeerscheinungen auf, doch sollte immer die Möglichkeit einer Infektion verletzter Haut in Betracht gezogen werden.

d) Nebenwirkungen bei allen Anwendungsgebieten:

Es gingen Berichte über lokale Hypopigmentierung und Hyperpigmentierung nach Anwendung der Imiquimod-Creme ein. Aus Folgeinformationen geht hervor, dass diese Veränderungen der Hautfarbe bei manchen Patienten bleibend sein können. Bei einer Untersuchung an 162 Patienten fünf Jahre nach der Behandlung eines superfiziellen Basalzellkarzinoms wurde bei 37% der Patienten eine leichte Hypopigmentierung und bei 6% der Patienten eine mäßige Hypopigmentierung festgestellt. Bei 56% der Patienten zeigten sich keine Hypopigmentierungen; Hyperpigmentierungen wurden nicht berichtet.

Bei klinischen Studien zur Untersuchung der Anwendung von Imiquimod für die Behandlung der aktinischen Keratose wurde Alopezie mit einer Häufigkeit von 0,4% (5/1214) an der Behandlungsstelle oder im umgebenden Bereich festgestellt. Einzelfallmeldungen von Verdacht auf Alopezie während der Behandlung von sBCC und EGW gingen ebenfalls ein.

In klinischen Studien wurden erniedrigte Werte bei Hämoglobin, weißen Blutkörperchen, absoluten Neutrophilen and Thrombozyten beobachtet. Diese verringerten Werte werden bei Patienten mit ansonsten normalen Blutwerten nicht als klinisch signifikant betrachtet. Patienten mit verringerten Blutwerten wurden in den klinischen Studien nicht untersucht. Von erniedrigten Blutwerten, die ein klinisches Eingreifen erforderten, wurde im Rahmen von Einzelfallmeldungen berichtet. Es gab Einzelfallmeldungen von erhöhten Leberenzymwerten.

Es gab vereinzelte Berichte über eine Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen.

In klinischen Studien wurde vereinzelt über dermatologische Wirkungen des Arzneimittels außerhalb vom Behandlungsbereich berichtet - einschließlich multiformes Erythem. Die Berichte über schwerwiegende Hautreaktionen aus der Zeit seit Markteinführung betreffen multiformes Erythem, Stevens Johnson Syndrom und kutanen Lupus erythematosus.

e) Kinder und Jugendliche:

Imiquimod wurde in kontrollierten klinischen Studien an Kindern untersucht (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1). Es gab keine Hinweise auf systemische Reaktionen. Reaktionen am Applikationsort traten unter Imiquimod Creme häufiger auf als unter Placebo Creme; Häufigkeit und Ausmaß dieser Reaktionen unterschieden sich jedoch nicht von den bei Erwachsenen in den zugelassenen Indikationen beobachteten Reaktionen. Es gab keine Anhaltspunkte dafür, dass Imiquimod schwere Nebenwirkungen bei Kindern hervorruft.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei topischer Applikation ist eine systemische Überdosierung von Imiquimod-Creme aufgrund der minimalen perkutanen Resorption unwahrscheinlich. In Studien an Kaninchen lag die letale dermale Dosis bei über 5 g/kg KG. Eine kontinuierliche dermale Überdosierung mit Imiquimod-Creme könnte zu schweren lokalen Hautreaktionen führen.
Die versehentliche einmalige orale Aufnahme von 200 mg Imiquimod, was dem Inhalt von ungefähr 16 Beuteln entspricht, könnte zu Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Myalgien und Fieber führen. Die klinisch schwerwiegendste Nebenwirkung, die nach mehreren oralen Dosen von $\geq$ 200 mg auftrat, bestand in Hypotonie, die sich nach oraler oder intravenöser Flüssigkeitsgabe normalisierte.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: topische Chemotherapeutika, antivirale Mittel, ATC-Code: D06BB10

Imiquimod moduliert die Immunantwort. Rezeptorbindungsstudien lassen auf die Existenz eines Membranrezeptors für Imiquimod auf den reagierenden Immunzellen schließen. Imiquimod besitzt keine direkte antivirale Aktivität. Im Tiermodell erweist sich Imiquimod als effektiv gegen Virusinfektionen und entfaltet seine Antitumor-Eigenschaften vor allem durch die Induktion von Interferon-alpha und anderen Zytokinen. Die Induktion von Interferon-alpha und anderen Zytokinen nach Applikation von Imiquimod-Creme auf Genitalgewebe mit Feigwarzen wurde auch in klinischen Studien nachgewiesen.

In einer pharmakokinetischen Untersuchung wurden nach der topischen Anwendung von Imiquimod zunehmende systemische Konzentrationen des Alphainterferons und anderer Zytokine nachgewiesen.

<u>Äußerliche Feigwarzen</u>

Klinische Wirksamkeit

In 3 zulassungsrelevanten Phase 3 Wirksamkeitsstudien konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit in Bezug auf eine vollständige Ausheilung der Feigwarzen bei einer Imiquimod-Behandlung über 16 Wochen einer Placebo-Behandlung deutlich überlegen ist.

Bei 60% der insgesamt 119 mit Imiquimod therapierten Patientinnen heilten die Feigwarzen vollständig ab; dieses war bei 20% der 105 mit Placebo therapierten Patientinnen der Fall (95% CI:

20% bis 61%, p<0.001). Bei den Patientinnen, bei denen die Feigwarzen vollständig abheilten, war die mediane Dauer bis zur Heilung 8 Wochen.

Eine vollständige Abheilung konnte bei 23% von 157 mit Imiquimod behandelten männlichen Patienten erreicht werden, gegenüber 5% von 161 mit Placebo behandelten männlichen Patienten (95% CI: 3% bis 36%, p<0.001). Bei den Patienten, bei denen die Feigwarzen vollständig abheilten, war die mediane Dauer bis zur Heilung 12 Wochen.

Superfizielles Basalzellkarzinom:

Klinische Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von Imiquimod bei fünfmaliger Anwendung pro Woche über 6 Wochen wurde in zwei doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Zieltumore waren histologisch bestätigte einzelne primäre superfizielle Basalzellkarzinome mit einer Mindestgröße von 0.5 cm^2 und einem maximalen Durchmesser von 2 cm. Tumore, die sich innerhalb einer Entfernung von 1 cm von den Augen, der Nase, dem Mund, den Ohren oder dem Haaransatz befanden, wurden ausgeschlossen.

In einer gepoolten Analyse dieser beiden Studien wurde die histologische Heilung bei 82% (152/185) der Patienten festgestellt. Bei zusätzlicher klinischer Beurteilung, betrug die entsprechende Heilungsrate 75% (139/185) . Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant (p<0.001) im Vergleich zur Placebo-Gruppe, 3% (6/179) bzw 2% (3/179). Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Intensität der lokalen Hautreaktionen (z. B. Erythem) während des Behandlungszeitraums und der vollständigen Heilung des Basalzellkarzinoms.

Die aus einer offenen, unkontrollierten Langzeitstudie nach fünf Jahren vorliegenden Daten zeigen, dass etwa 77.9% [95% CI (71.9%, 83.8%)] aller behandelten Patienten klinisch ausgeheilt waren und dies auch 60 Monate lang blieben.

Aktinische Keratose:

Klinische Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von Imiquimod bei dreimal wöchentlicher Anwendung in einem oder zwei Behandlungszeiträumen von 4 Wochen, unterbrochen durch einen vierwöchigen, behandlungsfreien Zeitraum, wurde in zwei doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Patienten hatten klinisch typische, sichtbare, diskrete, nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe AK-Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden 25 cm^2 großen Behandlungsareals auf der unbehaarten Kopfhaut oder im Gesicht. Vier bis acht AK-Läsionen wurden behandelt. Die Rate vollständiger Abheilung (Imiquimod minus Placebo) für beide Studien zusammen betrug 46.1 % (Cl 39.0%, 53.1%).

Die Einjahresdaten aus zwei kombinierten Beobachtungsstudien zeigen für Patienten mit klinischer Abheilung nach einem oder zwei Behandlungszeiträumen eine Rezidivrate von 27% (35/128 Patienten). Die Rezidivrate bezogen auf die Einzelläsionen betrug 5,6% (41/737). Die entsprechenden Rezidivraten nach Placebobehandlung lagen bei 47% (8/17 Patienten) und 7.5% (6/80 Läsionen). Bei 1,6% (2/128 Patienten) wurde die Weiterentwicklung zu einem Plattenepithelkarzinom (SCC) berichtet.

Für den über ein Jahr hinausgehenden Zeitraum liegen keine Daten zu Rezidivraten und zur weiteren Entwicklung vor.

Kinder und Jugendliche

Die zugelassenen Indikationen Äußerliche Feigwarzen, Aktinische Keratose und Superfizielles

Basalzellkarzinom treten bei paediatrischen Patienten in der Regel nicht auf und wurden daher nicht untersucht.
Aldara Creme wurde untersucht in vier randomisierten, doppelblinden placebo-kontrollierten Studien an Kindern im Alter von 2 bis 15 Jahren mit Molluscum Contagiosum (Imiquimod n= 576, Placebo n = 313). Die Wirksamkeit von Imiquimod konnte in diesen Studien bei den dort untersuchten Dosierungen nicht gezeigt werden (3x/Woche für einen Zeitraum von ≤ 16 Wochen bzw. 7x/Woche für einen Zeitraum von ≤ 8 Wochen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Äußerliche Feigwarzen, superfizielles Basalzellkarzinom und aktinische Keratose:

Weniger als 0,9% einer topisch applizierten Einzeldosis von radioaktiv markiertem Imiquimod wurde über die Haut von Probanden resorbiert. Die geringe Wirkstoffmenge, die in den systemischen Kreislauf gelangte, wurde rasch wieder über Urin und Fäzes in einem durchschnittlichen Verhältnis von 3 : 1 ausgeschieden. Im Serum waren nach topisch applizierten Einzel- oder Mehrfachdosen keine quantifizierbaren Konzentrationen (>5 ng/ml) des Wirkstoffs nachweisbar.

Die systemische Exposition (perkutane Penetration) wurde anhand der Wiederfindung von Kohlenstoff-14 aus [^{14}C]-Imiquimod im Urin und in den Fäzes berechnet.

Eine minimale systemische Aufnahme der 5%igen Imiquimod-Creme durch die Haut von 58 Patienten mit aktinischer Keratose wurde bei der dreimal wöchentlichen Anwendung während 16 Wochen beobachtet. Der Grad der perkutanen Resorption variierte nicht signifikant zwischen den ersten und den letzten Dosen in dieser Studie. Die höchsten Arzneimittelkonzentrationen im Serum am Ende der Woche 16 wurden zwischen 9 und 12 Stunden beobachtet und betrugen 0,1, 0,2 und 1,6 ng/ml bei der Anwendung im Gesicht (12,5 mg, 1 Einmalbeutel), auf der Kopfhaut (25 mg, 2 Beutel) und auf den Händen/Armen (75 mg, 6 Beutel). In den Gruppen in denen Läsionen an der Kopfhaut- oder an den Händen bzw. Armen behandelt wurden, wurden die Behandlungsflächen nicht bestimmt. Eine Dosisproportionalität wurde nicht beobachtet. Die berechnete offensichtliche Halbwertszeit lag etwa 10mal höher als die 2stündige Halbwertzeit nach der subkutanen Anwendung in einer früheren Studie; das weist auf eine verlängerte Retention des Arzneimittels in der Haut hin. Die Wiederfindungsrate im Harn betrug in der Woche 16 bei diesen Patienten weniger als 0,6% der angewandten Dosis.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Imiquimod nach einmaliger und mehrfacher topischer Applikation wurde bei paediatrischen Patienten mit Molluscum Contagiosum (MC) untersucht. Die Daten zur systemischen Exposition zeigten, daß die Resorption von Imiquimod nach topischer Applikation auf MC-erkrankter Haut von Patienten im Alter von 6 - 12 Jahren niedrig war und vergleichbar war mit der bei gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit aktinischer Keratose oder superfiziellem Basalzellkarzinom. Die Resorption bei jüngeren Patienten im Alter von 2 - 5 Jahren war höher als bei Erwachsenen, bezogen auf C_{max}.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Mutagenität und Teratogenität ließen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer viermonatigen Studie zur dermalen Toxizität bei der Ratte führten Dosen von 0,5 und 2,5 mg/kg KG zu signifikant herabgesetztem Körpergewicht und erhöhtem Milz-Gewicht; eine ebenfalls vier Monate lang durchgeführte Studie zur dermalen Applikation ergab bei der Maus keine ähnlichen Effekte. Lokale Hautreizungen wurden vor allem bei den höheren Dosen bei beiden Spezies beobachtet.

Eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei Mäusen bei dermaler Verabreichung an drei Tagen pro Woche induzierte keine Tumore an der Anwendungsstelle. Allerdings war die Inzidenz hepatozellulärer Tumore bei den behandelten Tieren größer als bei den Vergleichstieren. Der entsprechende Mechanismus ist nicht bekannt, aber da Imiquimod nur eine geringe systemische Absorption aus der menschlichen Haut besitzt und nicht mutagen ist, ist ein Risiko für den Menschen aufgrund der systemischen Exposition als sehr gering anzusehen. Darüber hinaus wurden in einer 2jährigen oralen Karzinogenitätsstudie bei Ratten keinerlei Tumore beobachtet.

Imiquimod-Creme wurde in einem Fotokarzinogenitäts-Bioassay bei Albino-Nacktmäusen getestet, die einer simulierten ultravioletten Sonnenstrahlung (UVR) ausgesetzt wurden. Die Tiere wurden dreimal pro Woche mit Imiquimod-Creme behandelt und 40 Wochen lang 5 Tage pro Woche bestrahlt. Die Mäuse wurden weitere 12 Wochen bis zu einer Gesamtdauer von 52 Wochen weiterbeobachtet. Die Tumore traten in der Gruppe von Mäusen, die mit der wirkstofffreien Creme behandelt wurde, früher und in größerer Zahl auf als in der Kontrollgruppe mit geringer UVR. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt. Die topische Applikation von Imiquimod-Creme führte bei keiner der Dosen zu einer stärkeren Tumorentwicklung im Vergleich zur Placebo-Creme-Gruppe.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isostearinsäure,
Benzylalkohol,
Cetylalkohol (Ph. Eur.),
Stearylalkohol (Ph. Eur.),
weißes Vaselin,
Polysorbat 60,
Sorbitanstearat,
Glycerol,
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218),
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur) (E 216),
Xanthan-Gummi,
gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.
Einmal geöffnete Beutel sollten nicht wieder verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 12 oder 24 Beuteln zur Einmalanwendung aus Polyester/Aluminiumfolie mit 250 mg Creme. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Meda AB
Pipers väg 2
170 73 Solna
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/080/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 18/09/1998
Datum der letzten Zulassungsverlängerung: 03/09/2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

3M Healthcare Limited, Derby Road, Loughborough, Leicester, LE11 5SF, Vereinigtes Königreich.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aldara 5% Creme
Imiquimod

2. WIRKSTOFF

Jeder Beutel enthält 12,5 mg Imiquimod in 250 mg Creme (5%).
100 mg Creme enthalten 5 mg Imiquimod.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Isostearinsäure, Benzylalkohol, Cetylalkohol (Ph. Eur.), Stearylalkohol (Ph. Eur.), weißes Vaselin, Polysorbat 60, Sorbitanstearat, Glycerol, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216), Xanthan-Gummi, gereinigtes Wasser.

Bitte Hinweise in der Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Creme
12 Beutel. Jeder Beutel enthält 250 mg Creme.
24 Beutel. Jeder Beutel enthält 250 mg Creme.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Anwendung auf der Haut

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung. Nach der Anwendung muss der im Beutel verbliebene Cremerest weggeworfen werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Aldara

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Aldara 5% Creme
Imiquimod
Anwendung auf der Haut

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 mg Creme

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Aldara 5% Creme
Imiquimod

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Aldara Creme und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Aldara Creme beachten?
3. Wie ist Aldara Creme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Aldara Creme aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Aldara Creme und wofür wird es angewendet?

Aldara Creme kann für drei verschiedene Erkrankungen angewendet werden. Ihr Arzt kann Aldara Creme zur Behandlung folgender Erkrankungen verschreiben:

● Feigwarzen (Condylomata acuminata), die sich auf der Haut im Bereich der Genitalien (Geschlechtsorgane) und des Anus (After) gebildet haben
● Oberflächliches Basalzellkarzinom
Das ist eine häufig anzutreffende, langsam wachsende Form des Hautkrebses mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit der Ausbreitung auf andere Teile des Körpers. Es tritt im Allgemeinen bei hellhäutigen Menschen mittleren oder höheren Alters auf und wird durch übermäßige Sonneneinstrahlung ausgelöst. Wenn es unbehandelt bleibt, kann es zu Entstellungen führen, insbesondere im Gesicht – daher ist eine Früherkennung und –behandlung wichtig.

● Aktinische Keratose

Aktinische Keratosen sind raue Bereiche der Haut, die bei Menschen auftreten, die während ihres bisherigen Lebens viel der Sonnenstrahlung ausgesetzt waren. Einige sind hautfarben, andere gräulich, rosa, rot oder braun. Sie können flach und schuppig sein oder erhaben, rau, hart und warzenartig. Aldara sollte nur angewendet werden bei flachen aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut bei Patienten mit einem gesunden Immunsystem, wo Ihr Arzt entschieden hat, daß Aldara für Sie die am besten geeignete Behandlung ist.

Aldara Creme unterstützt Ihr körpereigenes Immunsystem bei der Produktion natürlicher Substanzen, die Ihrem Körper helfen, das oberflächliche Basalzellkarzinom, die aktinische Keratose oder das für die Infektion mit Feigwarzen verantwortliche Virus zu bekämpfen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Aldara Creme beachten?

Aldara Creme darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegenüber Imiquimod oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Aldara Creme anwenden

- Falls Sie schon früher einmal Aldara Creme oder andere, ähnliche Präparate angewendet haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt hierüber, bevor Sie mit der Behandlung beginnen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Probleme mit Ihrem Immunsystem haben.
- Verwenden Sie Aldara Creme erst, wenn der zu behandelnde Bereich nach einer vorhergehenden medikamentösen oder operativen Behandlung abgeheilt ist.
- Vermeiden Sie den Kontakt mit Augen, Lippen und Nasenschleimhaut. Bei versehentlichem Kontakt die Creme durch Abspülen mit Wasser entfernen.
- Wenden Sie die Creme nicht innerlich an.
- Verwenden Sie nicht mehr Creme als Ihr Arzt Ihnen verordnet hat.
- Decken Sie die behandelte Stelle nach dem Auftragen von Aldara Creme nicht mit einem Verband oder Pflaster ab.
- Falls Reaktionen an der behandelten Stelle auftreten, die Ihnen starke Unannehmlichkeiten bereiten, waschen Sie die Creme mit einer milden Seife und Wasser ab. Sobald die Reaktionen abgeklungen sind, können Sie die Behandlung fortsetzen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sie kein normales Blutbild haben

Aufgrund der Wirkungsweise von Aldara besteht die Möglichkeit, dass sich eine bereits bestehende Entzündung im behandelten Bereich verschlimmert.

- Wenn Sie wegen Feigwarzen in Behandlung sind, beachten Sie diese zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen:

- Männer, die an Feigwarzen im Bereich der Vorhaut leiden, sollten die Vorhaut jeden Tag zurückziehen und den darunterliegenden Hautbereich gründlich waschen. Wenn diese tägliche Reinigung unter der Vorhaut nicht durchgeführt wird, kann mit erhöhtem Auftreten von Vorhautverengungen, Schwellung, Dünnerwerden der Haut oder Schwierigkeiten beim Zurückziehen der Vorhaut gerechnet werden. Wenn diese Symptome auftreten, muß die Behandlung sofort abgebrochen und der Arzt verständigt werden.
- Wenn Sie offene Geschwüre haben: Die Anwendung soll erst nach Abheilung der offenen Geschwüre beginnen.
- Wenn Sie innerliche Feigwarzen haben:
  Wenden Sie Aldara Creme nicht in der Urethra (Harnröhre), in der Vagina (Scheide), der Zervix (Gebärmutterhals) oder innerhalb des Anus (After) an.
- Falls Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie aufgrund einer Erkrankung oder wegen der Einnahme anderer Medikamente schwerwiegende Probleme mit Ihrem Immunsystem haben, sollten Sie dieses Medikament für nicht mehr als einen Behandlungszyklus einsetzen.
- Wenn Sie HIV-positiv sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt/Ihre Ärztin darüber, denn Aldara Creme hat sich bei HIV-positiven Patienten als weniger wirksam erwiesen.
- Wenn Sie während der Infektion mit Feigwarzen im Genitalbereich Geschlechtsverkehr haben, ist die Behandlung mit Aldara Creme nach dem Geschlechtsverkehr (nicht vorher) durchzuführen. Aldara Creme kann die Reißfestigkeit von Kondomen und Scheidendiaphragmen beeinträchtigen. Deshalb soll die Creme vor dem Geschlechtsverkehr entfernt werden. Bitte nicht vergessen - Aldara Creme verhindert nicht, dass Sie eine andere Person mit HIV oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten infizieren können.

- Wenn Sie wegen eines Basalzellkarzinoms oder wegen aktinischer Keratose in Behandlung sind, beachten Sie diese zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen:

- Verwenden Sie während der Behandlung mit Aldara Creme keine Höhensonne oder Ganzkörperbräuner und vermeiden Sie soweit möglich direktes Sonnenlicht. Im Freien schützende Kleidung und breitkrempige Hüte tragen.

Während der Behandlung mit Aldara Creme und bis zur Abheilung kann der behandelte Bereich deutlich anders aussehen als die normale Haut.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Anwendung von Aldara Creme zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.
Es sind keine Arzneimittel bekannt, die zu Wechselwirkungen mit Aldara Creme führen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie müssen Ihren Arzt/Ihre Ärztin darüber informieren, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Ihr Arzt/Ihre Ärztin wird mit Ihnen die Risiken und Vorteile einer Behandlung mit Aldara Creme während der Schwangerschaft besprechen. Die Ergebnisse von Tierversuchen ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen während der Schwangerschaft.

Stillen Sie Ihren Säugling während der Behandlung mit Aldara Creme nicht, da nicht bekannt ist, ob Imiquimod in die Muttermilch übertritt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder nur einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aldara Creme enthält Methyl-4-hydoxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Cetylalkohol und Stearylalkohol

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.
Cetylalkohol (Ph. Eur.) und Stearylalkohol (Ph. Eur.) können örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

3. Wie ist Aldara Creme anzuwenden?

Kinder und Jugendliche:
Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Erwachsene:
Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Vor und nach dem Auftragen der Creme die Hände sorgfältig waschen. Nach dem Auftragen von Aldara Creme dürfen die behandelten Bereiche nicht mit Verbänden oder Pflastern abgedeckt werden.

Für jede Behandlung öffnen Sie einen neuen Beutel. Nach der Anwendung wird der im Beutel verbliebene Cremerest weggeworfen. Geöffnete Beutel dürfen nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden.

Die Häufigkeit und Dauer der Behandlung sind bei Feigwarzen, Basalzellkarzinom und aktinischer Keratose verschieden (siehe spezifische Anweisungen für jedes Anwendungsgebiet).

Aldara Creme Anwendungshinweise

●**Wenn Sie wegen Feigwarzen behandelt werden:**
Anwendungshinweise – (Mo, Mi und Fr)

1. Vor dem Zubettgehen waschen Sie sich gründlich die Hände.

2. Öffnen Sie einen neuen Beutel. Drücken Sie ein wenig Aldara Creme auf die Fingerspitze.
3. Tragen Sie eine dünne Schicht Aldara Creme auf die saubere, trockene Hautstelle mit den Feigwarzen auf und verreiben Sie die Creme vorsichtig auf der Haut, bis die Creme vollständig eingezogen ist.
4. Geöffnete Beutel nach der Anwendung wegwerfen und die Hände gründlich mit Wasser und Seife waschen.
5. Sie müssen Aldara Creme **6 bis 10** Stunden einwirken lassen. Während dieser Zeit dürfen Sie weder baden noch duschen.
6. Nach 6 bis 10 Stunden ist die mit Aldara Creme behandelte Hautstelle mit Wasser und einer milden Seife zu waschen.

Aldara Creme ist 3mal pro Woche anzuwenden. Sie verwenden die Creme also zum Beispiel am Montag, Mittwoch und Freitag.
Ein Beutel enthält eine ausreichende Crememenge zur Behandlung eines mit Feigwarzen infizierten Bereichs von 20 cm².

Männer mit Feigwarzen unter der Vorhaut müssen die Vorhaut jeden Tag zurückziehen und den Hautbereich darunter waschen (siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Aldara Creme beachten?“).

Wenden Sie Aldara Creme nach Anweisung bis zur vollständigen Abheilung Ihrer Feigwarzen an (Dieses ist bei der Hälfte der Frauen nach 8 Wochen der Fall, bei Männern nach 12 Wochen Behandlungsdauer. Bei einigen Patienten kann eine völlige Abheilung auch bereits nach 4 Wochen Behandlung eintreten).

Bei jedem Auftreten von Feigwarzen darf die Behandlung mit Aldara Creme nicht länger als 16 Wochen durchgeführt werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Aldara zu stark oder zu schwach ist.

● Wenn Sie wegen eines Basalzellkarzinoms behandelt werden:

Anwendungshinweise – (Mo, Di, Mi, Do und Fr)

1. Vor dem Zubettgehen waschen Sie sich die Hände und die zu behandelnde Hautstelle mit milder Seife und Wasser. Gründlich abtrocknen.
2. Drücken Sie etwas Aldara Creme auf die Fingerspitze.
3. Tragen Sie Aldara Creme auf die betroffene Hautpartie und 1 cm um die betroffene Partie herum auf. Reiben Sie die Creme vorsichtig ein, bis sie eingezogen ist.
4. Geöffnete Beutel nach der Anwendung der Creme wegwerfen. Die Hände mit Wasser und Seife waschen.
5. Lassen Sie Aldara Creme etwa 8 Stunden in die Haut einwirken. Während dieser Zeit dürfen Sie weder baden noch duschen.
6. Nach etwa 8 Stunden die mit Aldara Creme behandelte Hautpartie mit milder Seife und Wasser waschen.

6 Wochen lang jeweils 5 Tage pro Woche hintereinander eine ausreichende Menge Aldara Creme auftragen, um den betroffenen Bereich und 1 cm um diesen Bereich herum abzudecken. Tragen Sie die Creme z. B. montags bis freitags auf und tragen Sie die Creme samstags und sonntags nicht auf.

● Wenn Sie wegen aktinischer Keratose behandelt werden

Anwendungshinweise – (Mo, Mi und Fr)

1. Vor dem Zubettgehen waschen Sie sich die Hände und die zu behandelnde Hautstelle mit milder Seife und Wasser. Gründlich abtrocknen.
2. Öffnen Sie einen neuen Beutel und drücken Sie etwas Aldara Creme auf die Fingerspitze.
3. Tragen Sie Aldara Creme auf das betroffene Hautareal auf. Reiben Sie die Creme vorsichtig ein, bis sie eingezogen ist.
4. Werfen Sie den geöffneten Beutel nach der Anwendung der Creme weg. Die Hände mit Wasser und Seife waschen.
5. Lassen Sie Aldara Creme etwa 8 Stunden in die Haut einwirken. Während dieser Zeit dürfen Sie weder baden noch duschen.
6. Nach etwa 8 Stunden waschen Sie das mit Aldara Creme behandelte Hautareal mit milder Seife und Wasser.

Tragen Sie die Aldara Creme dreimal wöchentlich auf z. B. montags, mittwochs und freitags. Ein Beutel enthält genügend Creme, um ein 25 cm^2 großes Behandlungsareal abzudecken. Setzen Sie die Behandlung vier Wochen lang fort. Vier Wochen nach Beendung dieser ersten Behandlung wird Ihr Arzt Ihre Haut beurteilen. Wenn die Läsionen nicht alle verschwunden sind, kann eine weitere vierwöchige Behandlung notwendig sein.

Wenn Sie eine größere Menge von Aldara Creme angewendet haben, als Sie sollten

Waschen Sie die überschüssige Menge mit Wasser und einer milden Seife ab. Sobald etwaige Hautreaktionen abgeklungen sind, dürfen Sie die Behandlung fortsetzen.
Wenn Sie Aldara Creme versehentlich verschlucken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Aldara Creme vergessen haben

Falls Sie eine Anwendung mit Aldara Creme vergessen haben, kann die Behandlung nachgeholt werden, sobald das Versehen bemerkt wird. Anschließend wird wieder nach dem gewohnten Behandlungsplan verfahren. Tragen Sie die Creme nicht mehr als einmal pro Tag auf.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird wie folgt eingeteilt:
Sehr häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 1 von 10 Patienten zu erwarten)
Häufige Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 10 Patienten zu erwarten)
Gelegentliche Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 100 Patienten zu erwarten)
Seltene Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten zu erwarten)
Sehr seltene Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 10.000 Patienten zu erwarten)

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker sofort darüber, wenn Sie sich während der Anwendung von Aldara Creme nicht wohl fühlen.

Einige Patienten stellten eine Veränderung der Hautfarbe an denjenigen Stellen fest, an denen Aldara Creme aufgetragen worden war. Während die meisten Veränderungen mit der Zeit zurückgehen, können sie bei manchen Patienten dauerhaft bestehen bleiben. Falls Ihre Haut zu stark auf die Behandlung mit Aldara Creme reagiert, sollten Sie die Creme nicht weiter verwenden, den betroffenen Hautbereich mit Wasser und einer milden Seife waschen und Ihren Arzt oder Ihren Apotheker verständigen.
Bei einigen Patienten wurde eine Erniedrigung der Zahl der Blutkörperchen festgestellt. Eine erniedrigte Zahl der Blutkörperchen kann Sie anfälliger für Infektionen machen; sie kann bewirken, dass bei Ihnen schneller ein blauer Fleck entsteht oder sie kann Abgeschlagenheit hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bei sich bemerken.

Schwerwiegende Hautreaktionen wurden selten berichtet. Wenn Sie auf Ihrer Haut Hautveränderungen oder Pickel feststellen, die anfänglich als kleine rote Bereiche auftreten und sich dann weiterentwickeln zu kleinen Flecken - möglicherweise mit Symptomen wie Juckreiz, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Gelenkschmerzen, Sehschwierigkeiten, Brennen, schmerzhafte oder juckende Augen und Mundschleimhautentzündung - dann beenden Sie die Anwendung von Aldara Creme und informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich.
Bei einer kleinen Zahl von Patienten kam es zu einem Haarverlust an der Behandlungsstelle oder im umgebenden Bereich.

●Wenn Sie wegen Feigwarzen behandelt werden:

Viele der unerwünschten Wirkungen von Aldara Creme sind durch die lokale Wirkung auf Ihre Haut bedingt.
Sehr häufige Nebenwirkungen sind Hautrötung (61% der Patienten), Dünnerwerden der Haut (30% der Patienten), Schuppenbildung und Anschwellen. Verhärtungen unter der Haut, kleine offene Wundstellen, Schorfbildung während der Abheilung und Bläschenbildung unter der Haut können ebenfalls auftreten. Darüber hinaus können Sie Juckreiz (32% der Patienten), Brennen (26% der Patienten) oder Schmerzen in den Bereichen empfinden, auf die Sie Aldara Creme aufgetragen haben (8% der Patienten). Meist handelt es sich dabei um leichtere Hautreaktionen, die innerhalb von ungefähr 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung wieder abklingen.
Kopfschmerzen, traten bei Patienten **häufig** auf (4% oder weniger), **gelegentlich** Fieber und grippeähnliche Symptome, Gelenk- oder Muskelschmerzen Gebärmuttervorfall, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr bei Frauen, Erektionsstörungen, verstärkte Schweißbildung, Übelkeit, Magen- und Darmsymptome, Ohrgeräusche, Hautröte, Müdigkeit, Benommenheit, Migräne, Kribbeln, Schlaflosigkeit, Depressionen, Appetitlosigkeit, Drüsenschwellungen, Bakterien-, Viren- und Pilzinfektionen (z. B. Fieberbläschen), Scheideninfektionen einschließlich Vaginalsoor, Husten und Erkältungen mit Halsentzündung.

Sehr selten wurden schwere und schmerzhafte Reaktionen beobachtet, vor allem dann, wenn mehr Creme als empfohlen verwendet wurde. Schmerzhafte Hautreaktionen im Bereich der Scheidenöffnung haben in sehr seltenen Fällen zu schmerzhaftem Wasserlassen bei Frauen geführt. Falls diese Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, sollten Sie umgehend ärztlichen Rat einholen.

● Wenn Sie wegen eines Basalzellkarzinoms behandelt werden:

Viele Nebenwirkungen von Aldara Creme sind auf ihre lokale Wirkung auf Ihrer Haut zurückzuführen. Die lokale Hautreaktion kann ein Zeichen sein, dass das Arzneimittel wie beabsichtigt wirkt. **Sehr häufig** juckt die behandelte Haut leicht. **Häufige** Nebenwirkungen sind: Kribbeln, kleine angeschwollene Hautpartien, Schmerzen, Brennen, Reizung, Bluten, Hautröte oder Ausschlag.
Wenn eine Hautreaktion während der Behandlung zu unangenehm wird, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber. Er wird Ihnen vielleicht raten, Aldara Creme einige Tage abzusetzen (um eine kurze Ruhepause in der Behandlung einzulegen).
Wenn Eiter oder andere Hinweise auf Infektionen auftreten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.
Andere häufige Nebenwirkungen außer den Hautreaktionen sind Drüsenschwellungen und Rückenschmerzen.

Gelegentlich bemerken manche Patienten Veränderungen am Applikationsort (Wundsekret, Entzündung, Schwellung, Schorfbildung, Hautzerstörung, Blasen, Dermatitis) oder Reizbarkeit, Übelkeit, trockener Mund, grippeähnliche Symptome und Müdigkeit.

● Wenn Sie wegen aktinischer Keratose behandelt werden:

Viele Nebenwirkungen von Aldara Creme sind auf die lokale Wirkung auf Ihre Haut zurückzuführen. Die lokalen Hautreaktionen können ein Zeichen sein, dass das Arzneimittel wie beabsichtigt wirkt.
Sehr häufig juckt die behandelte Haut leicht.
Häufige Nebenwirkungen sind Schmerzen, Brennen, Reizung oder Rötung.
Wenn eine Hautreaktion während der Behandlung zu unangenehm wird, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber. Er wird Ihnen vielleicht raten, Aldara Creme einige Tage abzusetzen (um eine kurze Ruhepause in der Behandlung einzulegen).
Wenn Eiter oder andere Hinweise auf Infektionen auftreten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.
Andere häufige Nebenwirkungen außer den Hautreaktionen sind Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit (Anorexie), Brechreiz, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und Müdigkeit.

Gelegentlich leiden manche Patienten unter Veränderungen am Applikationsort (Bluten, Entzündung, Wundsekret, Empfindlichkeit, Schwellung, kleine geschwollene Bereiche in der Haut, Kribbeln, Schorf- und Narbenbildung, Ulzeration, Wärmegefühl oder Unbehagen), Entzündung der Nasenschleimhaut, verstopfte Nase, Grippe oder grippeähnliche Symptome, Depression, Augenreizung, Schwellung der Augenlider, Halsschmerzen, Diarrhöe, aktinische Keratose, Rötung, Gesichtsschwellung, Geschwüre, Gliederschmerzen, Fieber, Schwäche oder Schüttelfrost.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Aldara Creme aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht über 25 °C lagern.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Einmal geöffnete Beutel dürfen nicht wieder verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Aldara Creme enthält

- Der Wirkstoff ist: Imiquimod. Jeder Beutel enthält 250 mg Creme (100 mg Creme enthalten 5 mg Imiquimod).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Isostearinsäure, Benzylalkohol, Cetylalkohol (Ph. Eur.), Stearylalkohol (Ph. Eur.), weißes Vaselin, Polysorbat 60, Sorbitanstearat, Glycerol, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216), Xanthan-Gummi, gereinigtes Wasser.

Wie Aldara Creme aussieht und Inhalt der Packung

- Jeder Beutel Aldara 5% Creme enthält 250 mg einer weißen, leicht gelblichen Creme.
- Jede Schachtel enthält 12 oder 24 Einmalbeutel aus Polyester/Aluminiumfolie.
  Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Schweden

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

България
MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH
представителство за България
Одрин 71-75
1303 София
Тел: +359 2 4177977

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

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

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

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

Eesti
Meda Pharma SIA
Parda tn 4 10151 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

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

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

France
MEDA Pharma
42 rue Washington
75008 Paris
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

Hrvatska
Medical Intertrade d.o.o.
Dr. Franje Tuđmana 3
10431 Sveta Nedelja
Tel: +385 1 3374 010

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
10,Triq il -Masgar
Qormi QRM3217
Tel: +356 21 446205

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

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

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

Polska
Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.
ul. Domaniewska 39A02-672 Warszawa
Tel: +48 22 697 7100

Portugal
MEDA Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Rua do Centro Cultural, 13
1749-066 Lisboa
Tel: +351 21 842 0300

România
MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH
Reprezentanta Romania
Calea Floreasca 141-143, et4
014467 Bucuresti
Tel.: +40 21 230 90 30

Slovenija
MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH
Podružnica Ljubljana
Cesta 24. junija 23
Ljubljana
Tel: +386 59 096 951

Ireland
Meda Health Sales Ireland Ltd.
Unit 34/35, Block A
Dunboyne Business Park
Dunboyne
Co Meath
Tel: +353 1 802 66 24

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

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

Κύπρος
Χρ.Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφ. Κιλκίς 35,
2234 Λατσιά
Τηλ. +357 22 49 03 05

Latvija
SIA Meda Pharma
Vienibas gatve 109
Riga LV - 1058
Tālr: +371 67616137

Lietuva
Meda Pharma SIA
Ukmergės street 369A
LT-12142 Vilnius
Tel. + 370 52059367

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im (MM/JJJJ).

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.