

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aldara 5% crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 12,5 mg imiquimod in 250 mg crème (5 %).
100 mg crème bevat 5 mg imiquimod.

Hulpstoffen met bekend effect:
methylhydroxybenzoaat (E218) 2,0 mg/g crème
propylhydroxybenzoaat (E216) 0,2 mg/g crème
cetylalcohol 22,0 mg/g crème
stearylalcohol 31,0 mg/g crème
benzylalcohol 20,0 mg/g crème

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Witte tot licht gele crème.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Imiquimod crème is geïndiceerd voor de topische behandeling van:

Uitwendige genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij volwassenen.

Kleine superficiële basaalcelcarcinomen (sBCCs) bij volwassenen.

Klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe actinische keratose (AK) op gelaat en hoofdhaar bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere topische behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbrengfrequentie en de duur van de behandeling met imiquimod crème verschillen voor iedere indicatie.

Uitwendige genitale wratten bij volwassenen

Imiquimod crème dient driemaal per week (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag, of dinsdag, donderdag en zaterdag) kort voor het slapen gaan te worden aangebracht, en moet gedurende 6 tot 10 uur op de huid aanwezig blijven. De behandeling met imiquimod crème dient te worden voortgezet totdat de genitale en/of perianale wratten niet meer zichtbaar zijn of tot een maximum van 16 weken per behandeling.

Voor de hoeveelheid die moet worden aangebracht, zie rubriek 4.2 Wijze van toediening,

Superficieel basaalcelcarcinoom bij volwassenen

Breng zes weken lang vijfmaal per week imiquimod crème aan (bijvoorbeeld van maandag tot en met vrijdag) vóór de gebruikelijke bedtijd en laat de crème circa 8 uur op de huid zitten.

Voor de hoeveelheid die moet worden aangebracht, zie rubriek 4.2 Wijze van toediening,

Actinische keratose bij volwassenen

Behandeling moet worden geïnitieerd en gemonitord door een arts. Imiquimod crème moet gedurende vier weken drie maal per week worden aangebracht (bijvoorbeeld op maandag, woensdag en vrijdag) vóór de gebruikelijke bedtijd en circa 8 uur op de huid worden gelaten. Voldoende crème moet worden gebruikt om de behandelplek te bedekken. Na een behandelingsvrije periode van 4 weken moet de klaring van AKs worden beoordeeld. Als er nog laesies aanwezig zijn, moet de behandeling nog vier weken worden voortgezet.

De maximum aanbevolen dosering is één sachet.

Een onderbreking van de dosering moet worden overwogen wanneer hevige lokale ontstekingsreacties plaatsvinden (zie rubriek 4.4.) of wanneer infectie wordt waargenomen op de behandelplek. In dit laatste geval moeten passende maatregelen worden genomen. Een behandelperiode mag nooit langer duren dan 4 weken, ook niet wanneer een dosis gemist is of een rustperiode heeft plaatsgevonden.

Als het behandelde gebied geen complete klaring laat zien bij een follow-up onderzoek ongeveer 8 weken na de laatste behandelcyclus van 4 weken, kan een aanvullende 4-weekse behandeling met Aldara worden overwogen.

Een andere therapie wordt aanbevolen als de behandelde laesie(s) onvoldoende respons op Aldara vertoont.

Actinische keratose laesies die na een of twee behandelcycli zijn verdwenen en vervolgens weer terugkeren, kunnen, na onderbreking van de behandeling van ten minste 12 weken, opnieuw worden behandeld met een of twee nieuwe behandelcycli met Aldara crème (zie rubriek 5.1).

Informatie van toepassing op alle indicaties:

Indien een dosis is overgeslagen, moet de patiënt de crème aanbrengen zodra hij/zij eraan denkt en daarna moet hij/zij verder gaan met het gewone behandelingschema. De crème mag echter niet vaker dan eenmaal daags worden aangebracht.

Pediatrische patiënten

Gebruik door de pediatrie patiëntenpopulatie wordt niet aanbevolen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van imiquimod voor de goedgekeurde indicaties bij kinderen en adolescenten.

Aldara mag niet worden gebruikt door kinderen met molluscum contagiosum vanwege het gebrek aan effectiviteit bij deze indicatie (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Uitwendige genitale wratten

Imiquimod crème dient in een dun laagje te worden aangebracht en in de schone wrat te worden ingewreven totdat de crème geheel ingetrokken is. Uitsluitend aanbrengen op de aangetaste zones en interne oppervlakken vermijden. Imiquimod crème moet worden aangebracht voor de gebruikelijke bedtijd. Gedurende de daarop volgende periode van 6 tot 10 uur mag niet worden gebaad of gedoucht. Hierna is het van essentieel belang dat imiquimod crème met milde zeep en water wordt verwijderd.

Het aanbrengen van een overmatige hoeveelheid crème of langdurig contact met de huid kan leiden tot een heftige reactie op de aanbrengplaats (zie rubriek 4.4, 4.8 en 4.9). Een sachet voor eenmalig gebruik is voldoende voor een huidoppervlak van 20 cm². Een sachet mag na opening niet opnieuw worden gebruikt.

De gebruiker dient de handen zowel vóór als na het aanbrengen van de crème grondig te wassen. Niet besneden mannen die wratten onder de voorhuid willen behandelen, moeten de voorhuid dagelijks terugtrekken en dit huidgebied wassen (zie rubriek 4.4).

Superficieel basaalcelcarcinoom

Alvorens imiquimod crème aan te brengen, moeten de patiënten het te behandelen gebied wassen met milde zeep en water en het daarna grondig afdrogen. Er dient voldoende crème aangebracht te worden om het te behandelen gebied te bedekken, inclusief een centimeter huid rondom de tumor. De crème moet ingewreven worden op het te behandelen gebied totdat de crème geheel is ingetrokken. De crème moet voor de gebruikelijke bedtijd aangebracht worden en moet circa 8 uur op de huid aanwezig blijven. Tijdens deze periode mag niet gebaad of gedoucht worden. Hierna is het van essentieel belang dat imiquimod crème met milde zeep en water verwijderd wordt.

Een sachet mag na opening niet opnieuw gebruikt worden. De handen moeten vóór en na het aanbrengen van de crème zorgvuldig gewassen worden.

De respons van de behandelde tumor op imiquimod crème dient 12 weken na afloop van de behandeling geëvalueerd te worden. Indien de behandelde tumor een onvolledige respons laat zien, dient er een andere behandeling ingesteld te worden (zie rubriek 4.4).

Er kan een rustperiode van enkele dagen ingesteld worden (zie rubriek 4.4), indien de lokale huidreactie op imiquimod crème de patiënt overmatig veel hinder bezorgt, of indien op de behandelplaats een infectie wordt waargenomen. In dit laatste geval moeten andere passende maatregelen getroffen worden.

Actinische keratose

Voordat imiquimod crème wordt aangebracht moet de patiënt de te behandelen plaats met water en milde zeep wassen en goed afdrogen. Voldoende crème aanbrengen om de behandelplaats te bedekken. De te behandelen plaats moet met de crème worden ingewreven tot hij is ingetrokken. De crème moet worden aangebracht vóór de gebruikelijke bedtijd en circa 8 uur op de huid worden gelaten. Gedurende deze periode moeten baden en douchen worden vermeden. Na deze periode is het van essentieel belang imiquimod crème te verwijderen met water en milde zeep. Geopende sachets mogen niet meer worden gebruikt. De handen moeten zorgvuldig worden gewassen vóór en na aanbrengen van de crème.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitwendige genitale wratten, superficieel basaalcelcarcinoom en actinische keratose

Vermijd contact met de ogen, lippen en neusgaten.

Imiquimod crème kan mogelijk exacerbaties van inflammatoire aandoeningen van de huid veroorzaken.

Imiquimod crème moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met auto-immuunziekten (zie rubriek 4.5). Het voordeel van een imiquimod behandeling voor deze patiënten moet worden afgewogen tegen het risico geassocieerd met het potentiële verergeren van de auto-immuunziekte.

Imiquimod crème moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met orgaantransplantaties (zie rubriek 4.5). Het voordeel van een imiquimod behandeling voor deze patiënten moet worden afgewogen tegen het risico geassocieerd met het potentiële afstoten van het orgaan of het ontstaan van graft-versus-host ziekte.

Een behandeling met imiquimod crème is niet aanbevolen totdat de huid genezen is na een eerdere medicamenteuze of chirurgische behandeling. Het aanbrengen op een beschadigde huid zou kunnen resulteren in een toegenomen systemische absorptie van imiquimod wat kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.8 en 4.9)

De toepassing van een occlusief verband tijdens de behandeling met imiquimod crème wordt afgeraden.

De hulpstoffen methylhydroxybenzoaat (E218) en propylhydroxybenzoaat (E216) kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd). Cetylalcohol en stearylalcohol kunnen lokale huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis). Benzylalcohol kan allergische reacties en lichte plaatselijke irritatie veroorzaken.

Zelden ontstaat er na slechts enkele malen aanbrengen van imiquimod crème een hevige, lokale ontstekingsreactie met vochtverlies via de huid en huiderosie. Lokale ontstekingsreacties kunnen gepaard gaan met of volgen op griepachtige verschijnselen en symptomen zoals malaise, koorts, misselijkheid, spierpijn en stijfheid. Een onderbreking van de dosering moet overwogen worden. Imiquimod moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met verminderde hematologische reserve (zie rubriek 4.8d)

Uitwendige genitale wratten

De ervaringen met imiquimod crème voor wat betreft het behandelen van onbesneden mannelijke patiënten met wratten rond of onder de voorhuid zijn vrij beperkt. De veiligheidsgegevens voor onbesneden mannen zijn gebaseerd op minder dan 100 patiënten, die driemaal per week met imiquimod crème werden behandeld en de voorhuid dagelijks schoonmaakten. Bij ander onderzoek, waarbij de voorhuidhygiëne achterwege bleef, traden twee gevallen op van ernstige phimosis en één van een strictuur die d.m.v. besnijdenis moest worden verholpen. Een behandeling met imiquimod crème is derhalve uitsluitend aanbevolen voor deze patiëntengroep wanneer deze mannen in staat zijn of bereid zijn om dagelijks de voorhuidhygiëne toe te passen. Onder de eerste tekenen van een strictuur kunnen lokale huidreacties (bijv. erosie, het ontstaan van zweren, oedeem, verharding) vallen, alsmede toenemende moeite de voorhuid terug te trekken. Als één of meerdere van deze symptomen zich voordoen, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

Op basis van de huidige kennis wordt de behandeling van uretrale, intravaginale, cervicale, rectale en intra-anaale verrucae afgeraden.

De behandeling met imiquimod crème dient niet te worden toegepast op huidweefsel waar sprake is van open zweren of wonden voordat het te behandelen gebied genezen is.

Lokale huidreacties zoals erytheem, erosie, excoriatie en oedeem treden frequent op. Andere lokale reacties zoals induratie, ulceratie, korstvorming en vorming van vesiculae zijn ook beschreven. Wanneer een onverdraagbare huidreactie optreedt, moet de crème worden verwijderd door het behandelde huidgebied met milde zeep en water te reinigen. De behandeling met imiquimod crème kan worden hervat zodra de huidreactie is verminderd.

Het risico van ernstige lokale huidreacties kan verhoogd zijn wanneer imiquimod wordt gebruikt in hogere doses dan aanbevolen (zie rubriek 4.2). In zeldzame gevallen echter zijn bij patiënten die imiquimod overeenkomstig de gebruiksaanwijzing hebben gebruikt ernstige lokale reacties waargenomen, die behandeld moesten worden en/of tijdelijke invaliditeit veroorzaakten. Wanneer dergelijke reacties zich voordeden aan de meatus urethrae hadden sommige vrouwen problemen bij de

urinelozing, waardoor in sommige gevallen een spoedkatheterisatie moest worden uitgevoerd en het aangetaste gebied moest worden behandeld.

Er is geen klinische ervaring met imiquimod crème wanneer deze wordt gebruikt direct na behandeling met andere, op de huid aangebrachte geneesmiddelen voor de behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten. Imiquimod crème moet van de huid worden verwijderd voordat seksueel contact plaatsvindt. Imiquimod crème kan de sterkte van condoms en pessaria doen verminderen; het gebruik daarvan in combinatie met het gebruik van imiquimod crème wordt daarom afgeraden. De patiënt dient het gebruik van alternatieve vormen van anticonceptie te overwegen.

Bij immunogecompromitteerde patiënten wordt het herhalen van een behandeling met imiquimod crème niet aanbevolen.

Hoewel beperkte gegevens aantonen dat er sprake is van een verhoogde afname van de wratten tijdens de behandeling van HIV-positieve patiënten is imiquimod crème bij deze patiënten minder effectief.

Superficieel basaalcelcarcinoom

Imiquimod is niet onderzocht voor de behandeling van basaalcelcarcinoom binnen één centimeter van de oogleden, neus, lippen of haarlijn.

Tijdens de behandeling en tot de genezing is opgetreden zal de aangetaste huid er merkbaar anders uitzien dan de normale huid. Lokale huidreacties komen veel voor, maar deze reacties nemen over het algemeen tijdens de behandeling in intensiteit af of verdwijnen na het staken van de behandeling met imiquimod crème. Er is een verband tussen de complete clearance rate en de intensiteit van lokale huidreacties (bijvoorbeeld erytheem). Deze lokale huidreacties kunnen te maken hebben met de stimulatie van een lokale immuunrespons. Indien het ongemak van de patiënten of de ernst van de lokale huidreactie dit vereist, kan een rustperiode van enkele dagen ingesteld worden. De behandeling met imiquimod crème kan worden hervat nadat de huidreactie afgenomen is.

Het klinisch resultaat van de behandeling kan beoordeeld worden na de regeneratie van de behandelde huid, circa 12 weken na afloop van de behandeling.

Er bestaat geen klinische ervaring met het gebruik van imiquimod crème bij immunogecompromitteerde patiënten.

Er bestaat geen klinische ervaring bij patiënten met een recidiverend en eerder behandeld basaalcelcarcinoom; om die reden wordt het gebruik bij eerder behandelde tumoren niet aanbevolen.

Gegevens uit een open-label klinisch onderzoek wijzen erop dat grote tumoren (>7,25 cm²) waarschijnlijk minder reageren op een behandeling met imiquimod.

Het behandelde gedeelte van het huidoppervlak moet beschermd worden tegen blootstelling aan zonlicht.

Actinische keratose

Bij laesies die klinisch atypisch zijn voor AK of bij verdenking van maligniteit, is biopsie noodzakelijk om de juiste behandeling te bepalen.

Imiquimod is niet onderzocht voor de behandeling van actinische keratose op de oogleden, aan de binnenzijde van de neusvleugels of oren of op het rode gedeelte van de lippen.

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van imiquimod voor de behandeling van actinische keratose op andere anatomische locaties dan gelaat en hoofdhuid. De beschikbare gegevens over actinische keratose op onderarmen en handen ondersteunen de werkzaamheid in deze indicatie niet en gebruik daarvoor wordt daarom afgeraden.

Imiquimod wordt niet aanbevolen voor de behandeling van AK laesies met duidelijke hyperkeratose of hypertrofie zoals bij huidhoorn.

Gedurende de behandeling en tot de genezing is het uiterlijk van de huid waarschijnlijk duidelijk anders dan van normale huid. Lokale huidreacties komen veel voor maar deze nemen over het algemeen tijdens de behandeling in hevigheid af, of verdwijnen na staken van de behandeling met imiquimod crème. Er is verband tussen de totale klaringssnelheid en de intensiteit van de lokale huidreacties (bijv. erytheem). Deze lokale huidreacties kunnen verband houden met het stimuleren van de lokale immuunrespons. Indien nodig wegens het ongemak van de patiënt of de intensiteit van de lokale huidreactie, kan een rustperiode van een paar dagen worden genomen. De behandeling met imiquimod crème kan weer worden voortgezet als de huidreactie is afgenomen.

De behandelperiodes mogen niet langer dan 4 weken duren, ook niet wanneer er sprake is van een gemiste dosis of een rustperiode.

Het klinisch resultaat van de behandeling kan worden bepaald na regeneratie van de behandelde huid, circa 4-8 weken na het einde van de behandeling.

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van imiquimod crème bij immunogecompromitteerde patiënten.

Informatie over herhaalde behandeling van actinische keratose laesies die zijn verdwenen na een of twee behandelcycli en vervolgens weer verschijnen wordt gegeven in rubrieken 4.2 en 5.1.

Gegevens uit een open-label klinisch onderzoek suggereren dat patiënten met meer dan 8 AK laesies een lagere volledige klaringssnelheid vertonen dan patiënten met minder dan 8 AK laesies.

Het behandelde huidoppervlak mag niet aan de zon worden blootgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen interactieonderzoek gedaan, ook niet met immunosuppressiva. Interacties met systemische middelen zijn beperkt dankzij de minimale absorptie van imiquimod crème door de huid heen.

Imiquimod crème moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die immunosuppressieve medicatie gebruiken vanwege zijn immunostimulerende eigenschappen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor imiquimod zijn geen klinische gegevens over blootstelling tijdens de zwangerschap beschikbaar. Dieronderzoek heeft geen direct of indirect schadelijk effect aan het licht gebracht bij zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Aangezien er geen meetbare hoeveelheden (> 5 ng/ml) gedetecteerd worden in serum na enkelvoudige en multipale topische toediening, kan geen specifiek advies worden gegeven over het al dan niet gebruiken bij moeders die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Aldara crème heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a) Algemene beschrijving:

Uitwendige genitale wratten

In de essentiële onderzoeken met een dosering van driemaal per week waren de meest gemelde bijwerkingen, die waarschijnlijk of mogelijk gerelateerd zijn aan een behandeling met imiquimod crème, huidreacties op de behandelingslocatie (33,7% van de patiënten die behandeld zijn met imiquimod). Er werden eveneens enkele systemische bijwerkingen gemeld, waaronder hoofdpijn (3,7%), griepachtige verschijnselen (1,1%) en myalgie (1,5%).

Hieronder staan de door patiënten gemelde bijwerkingen vermeld van 2292 patiënten uit placebo-gecontroleerde en open klinische studies die behandeld zijn met imiquimod crème. Deze bijwerkingen worden geacht ten minste mogelijk causaal gerelateerd te zijn aan behandeling met imiquimod.

Superficieel basaalcelcarcinoom

In onderzoeken met een dosering van vijf keer per week had 58% van de patiënten last van ten minste één bijwerking. De meest frequent gemelde bijwerkingen in de onderzoeken, die waarschijnlijk of mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van imiquimod crème, waren huidreacties op de aanbrengplaats, met een frequentie van 28,1 %. Enkele systemische bijwerkingen waaronder rugpijn (1,1%) en griepachtige verschijnselen (0,5 %) zijn gemeld door patiënten die zijn behandeld met imiquimod crème.

Hieronder staan de door patiënten gemelde bijwerkingen van 185 patiënten uit placebo-gecontroleerde fase III klinische studies voor superficieel basaalcelcarcinoom die behandeld zijn met imiquimod crème. Deze bijwerkingen worden geacht ten minste mogelijk causaal gerelateerd te zijn aan behandeling met imiquimod.

Actinische keratose

In essentieel onderzoek met een dosering van driemaal per week met maximaal 2 kuren van 4 weken elk, meldde 56% van de imiquimod patiënten ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerking die uit deze studies naar voren kwam waarvan gedacht werd dat deze waarschijnlijk of mogelijk gerelateerd was aan het gebruik van imiquimod crème was reactie op de aanbrengplaats (22% van de patiënten behandeld met imiquimod). Sommige systemische bijwerkingen, waaronder spierpijn (2%), werden gemeld door met imiquimod behandelde patiënten.

Onder 252 patiënten behandeld met imiquimod crème in vehiculum-gecontroleerd fase III klinisch onderzoek voor actinische keratose zijn de hieronder door de patiënt gemelde bijwerkingen aangegeven. Deze bijwerkingen worden in ieder geval mogelijk beschouwd als causaal gerelateerd met de behandeling met imiquimod.

b) Tabelvormige opsomming van bijwerkingen:

De frequentie wordt gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) en Soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$). Lagere frequenties uit klinisch onderzoek worden hier niet gemeld.

	Uitwendige genitale wratten (3x wk/16wkn) N = 2292	Superficieel basaalcelcarcinoom (5x/wk, 6 wkn) N = 185	Actinische keratose (3x/wk, 4 of 8 wkn) N=252
Infecties en parasitaire aandoeningen:			
Infectie	Vaak	Vaak	Soms

Pustulae		Vaak	Soms
Herpes simplex	Soms		
Genitale candidiasis	Soms		
Vaginitis	Soms		
Bacteriële infectie	Soms		
Schimmelinfectie	Soms		
Infectie van de bovenste luchtwegen	Soms		
Vulvitis	Soms		
Rhinitis			Soms
Griep			Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Lymfadenopathie	Soms	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Anorexia	Soms		Vaak
Psychische stoornissen:			
Slapeloosheid	Soms		
Depressie	Soms		Soms
Prikkelbaarheid		Soms	
Zenuwstelselaandoeningen:			
Hoofdpijn	Vaak		Vaak
Paresthesie	Soms		
Duizeligheid	Soms		
Migraine	Soms		
Slaperigheid	Soms		
Oogaandoeningen:			
Bindvliesirritatie			Soms
Ooglid-oedeem			Soms
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:			
Tinnitus	Soms		
Bloedvataandoeningen:			
Blozen	Soms		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:			
Faryngitis	Soms		
Rhinitis	Soms		
Neuscongestie			Soms
Faryngo-laryngeale pijn			Soms
Maagdarmstelselaandoeningen:			
Misselijkheid	Vaak	Soms	Vaak
Buikpijn	Soms		
Diarree	Soms		Soms
Braken	Soms		
Aandoening van het rectum	Soms		
Tenesmus van het rectum	Soms		
Droge mond		Soms	

Huid- en onderhuidaandoeningen:			
Pruritus	Soms		
Dermatitis	Soms	Soms	
Folliculitis	Soms		
Erythemateuze uitslag	Soms		
Eczeem	Soms		
Uitslag	Soms		
Toegenomen zweten	Soms		
Urticaria	Soms		
Actinische keratose			Soms
Erytheem			Soms
Gelaatsoedeem			Soms
Huidulcus			Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:			
Spierpijn	Vaak		Vaak
Artralgie	Soms		Vaak
Rugpijn	Soms	Vaak	
Pijn in ledematen			Soms
Nier- en urinewegaandoeningen:			
Dysurie	Soms		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:			
Genitale pijn bij mannen	Soms		
Aandoening van de penis	Soms		
Dyspareunie	Soms		
Erectiele disfunctie	Soms		
Uterovaginale prolaps	Soms		
Vaginale pijn	Soms		
Atrofische vaginitis	Soms		
Aandoening van de vulva	Soms		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:			
Pruritus van de aanbrenghaars	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pijn op de aanbrenghaars	Zeer vaak	Vaak	Vaak
Branderig gevoel op de aanbrenghaars	Vaak	Vaak	Vaak
Irritatie van de aanbrenghaars	Vaak	Vaak	Vaak
Erytheem op de aanbrenghaars		Vaak	Vaak
Reactie op de aanbrenghaars			Vaak
Bloeding op de aanbrenghaars		Vaak	Soms
Papels op de aanbrenghaars		Vaak	Soms
Paresthesie op de aanbrenghaars		Vaak	Soms
Uitslag op de aanbrenghaars		Vaak	
Vermoeidheid	Vaak		Vaak
Koorts	Soms		Soms
Griepachtige ziekte	Soms	Soms	
Pijn	Soms		
Asthenie	Soms		Soms
Malaise	Soms		
Stijfheid	Soms		Soms
Dermatitis op de aanbrenghaars			Soms
Afscheiding op de aanbrenghaars		Soms	Soms
Hyperesthesie op de aanbrenghaars			Soms

Ontsteking van de aanbrenghaats		Soms	
Oedeem op de aanbrenghaats		Soms	Soms
Korstvorming op de aanbrenghaats		Soms	Soms
Litteken op de aanbrenghaats			Soms
Huidafbraak op de aanbrenghaats		Soms	
Oedeem op de aanbrenghaats		Soms	Soms
Ulcus op de aanbrenghaats			Soms
Vesiculae op de aanbrenghaats		Soms	Soms
Warmte op de aanbrenghaats			Soms
Lethargie		Soms	
Ongemak			Soms
Ontsteking			Soms

c) Vaak voorkomende bijwerkingen:

Uitwendige genitale wratten

Aan onderzoekers van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken is op grond van het protocol gevraagd om klinische verschijnselen te beoordelen (huidreacties). Deze door het protocol vereiste beoordeling van klinische verschijnselen wijst erop dat lokale huidreacties, waaronder erytheem (61%), erosie (30%), ontvelling/afschilferen/schilferen (23%) en oedeem (14%), veel voorkomend waren in dit placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek waarin imiquimod crème driemaal per week werd aangebracht (zie rubriek 4.4). Lokale huidreacties zoals erytheem zijn waarschijnlijk een gevolg van de farmacologische effecten van imiquimod crème.

In de placebo-gecontroleerde onderzoeken zijn ook geringe huidreacties op de aanbrenghaats gemeld, hoofdzakelijk erytheem (44%). Deze reacties deden zich voor op plaatsen zonder wratten die wellicht in contact geweest zijn met imiquimod crème. De meeste huidreacties waren licht tot matig van ernst en verdwenen binnen twee weken nadat de behandeling was gestaakt. In sommige gevallen waren deze reacties echter ernstig en moest de patiënt behandeld worden en/of was er sprake van invaliditeit. In zeer zeldzame gevallen leidden ernstige reacties aan de meatus urethrae tot dysurie bij vrouwen (zie rubriek 4.4).

Superficieel basaalcelcarcinoom

Aan onderzoekers van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken is op grond van het protocol gevraagd om klinische verschijnselen te evalueren (huidreacties). Deze op grond van het protocol vereiste beoordelingen van klinische verschijnselen wijzen erop dat ernstig erytheem (31%), ernstige erosies (13%) en een ernstige vorm van schilferen en korstvorming (19%) zeer veel voorkwamen in deze onderzoeken waarin vijf keer per week imiquimod crème werd aangebracht. Lokale huidreacties zoals erytheem zijn waarschijnlijk een gevolg van de farmacologische effecten van imiquimod crème.

Er zijn huidinfecties waargenomen tijdens de behandeling met imiquimod. Hoewel deze geen ernstige gevolgen met zich meebrachten, dient de mogelijkheid van infectie van een beschadigde huid altijd in overweging genomen te worden.

Actinische keratose

In klinisch onderzoek waarbij imiquimod 3 keer per week voor 4 of 8 weken werd aangebracht, waren de meeste voorkomende reacties jeuk op de aanbrenghaats (14%) en een branderig gevoel op de aanbrenghaats (5%). Ernstig erytheem (24%) en een ernstige vorm van schilferen en korstvorming (20%) zijn erg gebruikelijk. Lokale huidreacties zoals erytheem zijn waarschijnlijk een gevolg van het farmacologisch effect van imiquimod crème. Zie 4.2 en 4.4 voor informatie over rustperiodes.

Huidinfecties gedurende de behandeling met imiquimod zijn waargenomen. Hoewel er geen ernstige gevolgen zijn voorgekomen, moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van infectie van beschadigde huid.

d) Bijwerkingen die van toepassing zijn op alle indicaties:

Er zijn beschrijvingen van gelokaliseerde hypopigmentatie en hyperpigmentatie na gebruik van imiquimod crème. Follow-up informatie duidt erop dat deze veranderingen in de huidskleur bij sommige patiënten van blijvende aard kunnen zijn. Vijf jaar na behandeling voor sBCC, werd tijdens een follow-up van 162 patiënten bij 37% van de patiënten milde hypopigmentatie waargenomen en bij 6% van de patiënten matige hypopigmentatie. 56% van de patiënten heeft geen hypopigmentatie; hyperpigmentatie werd niet gemeld.

In klinisch onderzoek naar het gebruik van imiquimod crème voor de behandeling van actinische keratose is een 0,4% (5/1214) frequentie van alopecie op de behandelplaats of omgeving aangetoond. Er bestaan postmarketing rapporten over het vermoeden van alopecie gedurende de behandeling van sBCC en EGW.

Een afname van de hemoglobine, het aantal witte bloedcellen, absolute neutrofielen en plaatjes is waargenomen in klinische onderzoeken. Deze afnames worden niet geacht klinisch significant te zijn bij patiënten met een normale hematologische reserve. Patiënten met afgenomen hematologische reserve zijn in klinische onderzoeken niet bestudeerd. Dalingen van hematologische parameters waarvoor klinische interventie vereist is, zijn gemeld op basis van postmarketing ervaring. Er zijn post-marketing meldingen van verhoogde leverenzymen.

Zelden zijn rapporten over een verergering van de auto-immuunziekte ontvangen.

Zeldzame gevallen van remote site dermatologische geneesmiddelreacties, zoals erythema multiforme, zijn gemeld uit klinisch onderzoek. Tot de ernstige huidreacties gemeld op basis van post-marketing ervaring behoren erythema multiforme, Steven Johnson syndroom en cutane lupus erythematosus.

e) Pediatriche patiënten:

Imiquimod is onderzocht in gecontroleerde klinische studies met pediatriche patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.1). Er was geen bewijs voor systemische reacties. Toedieningsplaatsreacties vonden met imiquimod vaker plaats van met de crèmebasis. De incidentie en intensiteit van deze reacties kwamen echter overeen met die die worden waargenomen bij de geregistreerde indicaties bij volwassenen. Er was bij pediatriche patiënten geen bewijs voor ernstige bijwerkingen veroorzaakt door imiquimod.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Systemische overdosering met imiquimod crème na lokale toediening is onwaarschijnlijk doordat het middel nauwelijks via de huid wordt opgenomen. Uit onderzoek bij konijnen is gebleken dat de dermale letale dosis groter is dan 5 g/kg. Een aanhoudende overdosering met op de huid aangebrachte imiquimod crème kan leiden tot ernstige lokale huidreacties.

Indien imiquimod crème per ongeluk oraal wordt ingenomen kunnen bij een dosis van 200 mg imiquimod, overeenkomend met de inhoud van ongeveer 16 sachets, symptomen ontstaan als misselijkheid, braken, hoofdpijn, spierpijn en koorts. De in klinisch opzicht ernstigste bijwerking, die is beschreven na meerdere orale doses van 200 mg of meer, is hypotensie die verdween na orale of intraveneuze toediening van vocht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : chemotherapeutikum voor lokaal gebruik, antiviraal middel, ATC-code: D06BB10

Imiquimod verandert de immunologische reactie. Bindingstudies onder verzadiging tonen aan dat op de immuuncellen die reageren, een membraanreceptor voor imiquimod aanwezig is. Imiquimod vertoont geen directe antivirale activiteit. In diermodellen is imiquimod een effectief antiviraal middel en werkt het als antitumormiddel voornamelijk via inductie van alfa-interferon en andere cytokines. De na het aanbrengen van imiquimod crème op genitale wratten volgende inductie van alfa-interferon en andere cytokines is ook in klinisch onderzoek aangetoond. In een farmacokinetisch onderzoek zijn stijgingen aangetoond van de systemische gehalten van alfa-interferon en andere cytokines nadat imiquimod plaatselijk was aangebracht.

Uitwendige genitale wratten

Klinisch onderzoek:

De resultaten van 3 essentiële fase III effectiviteitsstudies toonden aan dat de behandeling met imiquimod gedurende 16 weken significant meer effectief was dan de behandeling met placebo en dit op basis van de totale klaring van de behandelde wratten.

Bij 119 vrouwelijke patiënten behandeld met imiquimod bedroeg de gecombineerde totale klaring 60% in vergelijking met 20% bij 105 placebo-behandelde patiënten (95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in klaring: 20% tot 61%, $p < 0.001$). Bij de patiënten behandeld met imiquimod bij wie de wratten volledig verdwenen, was de mediane duur van de klaring 8 weken.

Bij 157 mannelijke patiënten behandeld met imiquimod bedroeg de gecombineerde totale klaring 23% in vergelijking met 5% bij 161 placebo behandelde patiënten (95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in klaring: 3% tot 36%, $p < 0.001$). Bij de patiënten behandeld met imiquimod bij wie de wratten volledig verdwenen, was de mediane duur van de klaring 12 weken.

Superficieel basaalcelcarcinoom

Klinische werkzaamheid:

De werkzaamheid van imiquimod, vijf maal per week toegediend gedurende zes weken, is bestudeerd in twee dubbelblinde, vehiculum-gecontroleerde klinische onderzoeken. De doeltumoren waren histologisch bevestigde, enkelvoudige primaire oppervlakkige basaalcelcarcinomen met een minimum oppervlakte van 0,5 cm² en een maximum diameter van 2 cm. Tumoren die zich binnen één centimeter van ogen, neus, mond, oren of haarlijn bevonden, waren uitgesloten van deze studie.

In een gepoolde analyse van deze twee onderzoeken is een histologische klaring waargenomen bij 82% (152/185) van de patiënten. Toen ook een klinische evaluatie plaatsvond, werd een door dit samengestelde eindpunt beoordeelde klaring vastgesteld bij 75% (139/185) van de patiënten. Deze resultaten waren statistisch significant ($p < 0,001$) vergeleken met de vehiculum-groep, respectievelijk 3% (6/179) en 2% (3/179). Er was een significant verband tussen de intensiteit van de lokale huidreacties (bijv. erytheem) die tijdens de behandelingsperiode waren gezien en de complete klaring van het basaalcelcarcinoom.

Gegevens verkregen na vijf jaar uit een langetermijn open-label, niet-gecontroleerd onderzoek wijzen erop dat een geschatte 77.9% [95% betrouwbaarheidsinterval (71.9%, 83.8%)] van alle patiënten die oorspronkelijk een behandeling kregen, klinisch klaarden en letselvrij bleven na 60 maanden.

Actinische keratose

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van imiquimod, driemaal per week aangebracht gedurende één cyclus van 4 weken of 2 cycli van 4 weken, gescheiden door een behandelingsvrije periode van 4 weken, is bestudeerd in twee dubbelblinde, vehiculum-gecontroleerde klinische onderzoeken. Patiënten hadden typische, zichtbare, discrete, niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe AK laesies binnen een aaneengesloten gebied van 25 cm² op de kalende hoofdhuid of het gelaat. Een gebied van 4-8 AK laesies werd behandeld. De volledige klaring (imiquimod minus placebo) voor de gecombineerde studies was 46,1% (betrouwbaarheidsinterval 39,0%, 53,1%).

Gegevens over één jaar van twee gecombineerde observatieonderzoeken tonen een recidiefpercentage van 27% (35/128 patiënten) bij die patiënten met een klinische klaring na één of twee behandelkuren. Het recidiefpercentage voor individuele laesies was 5,6% (op een totaal van 737 geklaarde laesies kwamen 41 recidieven voor). De overeenkomende recidiefpercentages voor de placebogroep waren 47% (8/17 patiënten) en 7,5% (6/80 laesies).

Twee open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies vergeleken de langetermijneffecten van imiquimod met die van topisch diclofenac bij patiënten met actinische keratose met betrekking tot het risico op progressie tot in situ of invasief plaveiselcelcarcinoom (SCC). De officieel aanbevolen behandelingen werden gegeven. Indien het behandelde AK-gebied niet volledig vrij was van laesies, konden aanvullende behandelcycli worden gestart. Alle patiënten werden gevolgd tot terugtrekking uit de studie of tot 3 jaar na randomisatie. De resultaten zijn voortgekomen uit een meta-analyse van beide studies.

In totaal 482 patiënten werden opgenomen in deze studies. Hiervan ontvingen 481 patiënten studiemedicatie, van wie 243 patiënten werden behandeld met imiquimod en 238 patiënten met topisch diclofenac. Het behandelde AK-gebied bevond zich op de kalende hoofdhuid of het gezicht met een aaneengesloten gebied van ongeveer 40 cm² voor beide behandelgroepen die een mediaan aantal van 7 klinisch typische AK-laesies bij baseline hadden. Er is klinische ervaring met 90 patiënten die 3 of meer imiquimod behandelcycli kregen; 80 patiënten kregen 5 of meer behandelcycli met imiquimod gedurende de 3-jarige studieperiode.

Met betrekking tot het primaire eindpunt, histologische progressie, bleken in totaal 13 van de 242 patiënten (5,4%) van de imiquimodgroep en 26 van de 237 patiënten (11,0%) van de diclofenacgroep binnen 3 jaar een histologische progressie tot in situ of invasief SCC te hebben, een verschil van -5,6% (95% CI: 10,7% tot -0,7%). Daarvan hadden 4 van de 242 patiënten (1,7%) van de imiquimodgroep en 7 van de 237 patiënten (3,0%) van de diclofenacgroep een histologische progressie tot invasief SCC binnen de periode van 3 jaar.

Een totaal van 126 van de 242 patiënten die met imiquimod werden behandeld (52,1%) en 84 van de 237 patiënten behandeld met topisch diclofenac (35,4%) vertoonden een volledige klinische klaring van het behandelde AK-gebied in week 20 (d.w.z. ongeveer 8 weken na het einde van de eerste behandelcyclus); een verschil van 16,6% (95% CI: 7,7% - 25,1%). Voor die patiënten met een volledige klinische klaring van het behandelde AK-gebied werd het opnieuw optreden van AK-laesies geëvalueerd. Een patiënt werd geteld als 'opnieuw optreden' in deze studies als ten minste één AK-laesie werd waargenomen in het gebied van volledige klaring, waarbij een terugkerende laesie een laesie kon zijn die oprad op dezelfde plaats als een eerder verdwenen laesie of een nieuw geïdentificeerde laesie waar dan ook in het behandelde AK-gebied. Het risico van heroptreden van AK-laesies in het behandelde gebied (zoals hierboven gedefinieerd) tot 12 maanden was 39,7% (50 van de 126 patiënten) bij patiënten behandeld met imiquimod vergeleken met 50,0% (42 van de 84 patiënten) bij patiënten behandeld met topisch diclofenac, een verschil van -10,3% (95% CI: -23,6 % tot 3,3%); en tot 36 maanden 66,7% (84 van de 126 patiënten) voor behandeling met imiquimod en 73,8% (62 van de 84 patiënten) voor topisch diclofenac, een verschil van -7,1% (95% CI: -19,0% tot 5,7%).

Een patiënt met heroptredende AK-laesies (zoals hierboven gedefinieerd) in het gebied met volledige klaring had een kans van ongeveer 80% op volledige klaring na een extra imiquimod behandelcyclus vergeleken met kans van ongeveer 50% bij herbehandeling met topisch diclofenac.

Pediatrische patiënten

De goedgekeurde indicaties genitale wratten, actinische keratose en superficiële basaalcelcarcinomen zijn aandoeningen die over het algemeen niet worden waargenomen in de pediatrische populatie en zijn niet onderzocht.

Aldara crème is geëvalueerd in vier gerandomiseerde, vehicel-gecontroleerde, dubbelblinde studies bij kinderen van 2 tot 15 jaar met molluscum contagiosum (imiquimod n= 576, vehicel n = 313). Deze studies waren bij geen van de onderzochte doseringregimes (3x/week gedurende ≤ 16 weken en 7x/week gedurende ≤ 8 weken) in staat de effectiviteit van imiquimod aan te tonen.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Uitwendige genitale wratten, superficieel basaalcelcarcinoom en actinische keratose.

Bij de mens wordt minder dan 0,9% van een enkele, lokaal aangebrachte dosis radioactief gemerkt imiquimod via de huid geabsorbeerd. De geringe hoeveelheid van het middel die in de systemische circulatie terechtkomt, wordt direct uitgescheiden met de urine en de feces, in een gemiddelde verhouding van ongeveer 3 : 1. Na lokale toediening van een of meerdere doses is het middel niet in aantoonbare hoeveelheden (>5 ng/ml) in het serum aanwezig.

De absorptie tot in de bloedsomloop (percutane doordringing) werd berekend op basis van uit de urine en de feces teruggewonnen koolstof-14 van [C¹⁴] imiquimod.

Een minimale systemische absorptie van imiquimod 5% crème door de huid bij 58 patiënten met actinische keratose is waargenomen bij een dosering van driemaal per week, gedurende 16 weken. In dit onderzoek is de mate van percutane absorptie tussen de eerste en laatste doses niet significant gewijzigd. De piekwaarden van de geneesmiddelconcentratie in serum aan het einde van week 16 zijn tussen 9 en 12 uur gemeten en bedroegen respectievelijk 0,1, 0,2 en 1,6 ng/mL voor het aanbrengen op respectievelijk het gezicht (12,5 mg, 1 sachet voor eenmalig gebruik), de hoofdhuid (25 mg, 2 sachets) en de handen/armen (75 mg, 6 sachets). Het huidoppervlak waarop de crème werd aangebracht, is in de groep hoofdhuid en handen/armen niet gecontroleerd. Dosisevenredigheid werd niet waargenomen. Er is een schijnbare halfwaardetijd berekend die ongeveer 10 keer langer was dan de halfwaardetijd van 2 uur na een onderhuidse dosering in een eerder onderzoek, hetgeen wijst op een verlengde retentie van het geneesmiddel in de huid. Wat er bij deze patiënten in de urine werd teruggevonden, was in week 16 minder dan 0,6 procent van de aangebrachte dosis.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten met molluscum contagiosum (MC) zijn de farmacokinetische eigenschappen van imiquimod onderzocht na enkele en meerdere topische applicaties. De gegevens van de systemische blootstelling lieten zien dat de mate van absorptie van imiquimod na topische applicatie op de huid met MC laesies bij pediatrische patiënten van 6-12 jaar klein was en vergelijkbaar met de waarnemingen bij gezonde volwassenen en volwassenen met actinische keratose of superficiële basaalcelcarcinomen. Bij jongere patiënten, met de leeftijd van 2-5 jaar, was de absorptie, gebaseerd op C_{max} waarden, hoger vergeleken met volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens wezen niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, mutageniteit en teratogeniteit.

In een vier maanden durend onderzoek naar toxische effecten op de huid bij ratten werd een significante afname van het lichaamsgewicht en toename van het gewicht van de milt waargenomen van 0,5 en 2,5 mg/kg; soortgelijke effecten werden niet waargenomen in een vier maanden durend huidonderzoek bij muizen. Lokale huidirritatie, met name bij hogere doseringen, werd bij beide diersoorten waargenomen.

Een onderzoek naar de carcinogeniciteit van dermale toediening op drie dagen per week gedurende twee jaar bij de muis gaf geen inductie van tumoren op de plaats van applicatie. De incidentie van hepatocellulaire tumoren onder de behandelde proefdieren was echter hoger dan onder de controledieren. Het mechanisme hiervan is niet bekend, maar aangezien de systemische resorptie van imiquimod via de huid bij de mens zeer laag is, en het niet mutageen is, is het risico van systemische blootstelling bij de mens waarschijnlijk laag. Bovendien werden in een carcinogeniciteitsonderzoek naar orale toediening bij ratten gedurende 2 jaar op geen enkele plaats tumoren waargenomen.

Imiquimod crème werd bestudeerd in een foto-carcinogeniciteitsbioassay bij haarloze albinomuizen die blootgesteld waren aan nagebootste UV-zonnestralen (UVR). De dieren kregen driemaal per week imiquimod crème toegediend en werden 40 weken lang 5 dagen per week bestraald. De muizen werden gehandhaafd voor nog eens 12 weken tot in totaal 52 weken. Tumoren deden zich eerder en in een groter aantal voor bij de groep muizen die de vehiculum-crème toegediend kregen in vergelijking met de lage UVR-controlegroep. De significantie voor de mens is onbekend. De lokale toediening van imiquimod crème in welke dosering dan ook resulteerde niet in een vergroting van de tumor in vergelijking met de vehiculum-crème-groep.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Isostearinezuur
benzylalcohol
cetylalcohol
stearylalcohol
zachte witte paraffine
polysorbaat 60
sorbitansteeraat
glycerol
methylhydroxybenzoaat (E 218)
propylhydroxybenzoaat (E 216)
xanthaangom
gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring

Bewaren beneden 25°C.

Eenmaal geopende sachets mogen niet opnieuw worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 12 of 24 polyester/aluminiumfolie sachets voor eenmalig gebruik bevattende 250 mg imiquimod crème. Het kan zijn dat niet alle verpakkingsmaten op de markt zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/080/001-002

9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 18/09/1998

Datum van laatste herziening:: 03/09/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

Aldara 5% crème
imiquimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke sachet bevat 12,5 mg imiquimod in 250 mg crème (5%).
100 mg crème bevat 5 mg imiquimod.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Isostearinezuur, benzylalcohol, cetylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polysorbaat 60, sorbitansteeraat, glycerol, methylhydroxybenzoaat (E218), propylhydroxybenzoaat (E216), xanthaangom, gezuiverd water.

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Crème
12 sachets. Elke sachet bevat 250 mg crème.
24 sachets. Elke sachet bevat 250 mg crème.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor cutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Enkel voor eenmalig gebruik. Gooi na gebruik de crème die nog in de sachet overblijft weg.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot/Partijnummer

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Niet van toepassing

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Aldara

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

TEKST OP DE SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Aldara 5% crème
imiquimod
Voor cutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot/Partijnummer

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 mg crème

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker
Aldara 5 % crème
imiquimod

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Aldara crème en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen.
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Aldara crème en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Aldara crème kan gebruikt worden voor drie verschillende aandoeningen. Uw arts kan Aldara crème voorschrijven voor de behandeling van:

- Wratten (condylomata acuminata) die zich aan de buitenzijde van de genitalia (geslachtsorganen) en rondom de anus (tussen de billen) bevinden.

- Bij oppervlakkig basaalcelcarcinoom.

Dit is een veel voorkomende en langzaam groeiende vorm van huidkanker waarvan het bijzonder onwaarschijnlijk is dat deze uitzaait naar andere lichaamsdelen. Over het algemeen doet deze aandoening zich voor bij mensen van middelbare leeftijd en bij oudere mensen, in het bijzonder bij patiënten met een lichte huid. De ziekte wordt veroorzaakt door overmatige blootstelling aan de zon. Indien basaalcelcarcinoom onbehandeld blijft, kan het misvormingen veroorzaken, met name in het gezicht. Om die reden is het van belang dat de aandoening vroegtijdig ontdekt en behandeld wordt.

- Actinische keratose

Actinische keratosen zijn ruwe plekjes op de huid die overmatig aan de zon is blootgesteld gedurende het leven van de patiënt. De plekken kunnen de kleur van huid hebben, maar ook grijs, roze, rood of bruin kan voorkomen. De plekken kunnen ruw, schilferig, hard, wratachtig, plat of op de huid liggend zijn.

Aldara kan alleen worden gebruikt bij platte actinische keratosen op het gezicht of de hoofdhuid. De patiënt moet een gezond immuunsysteem hebben en de dokter moet hebben bepaald dat Aldara de meest geschikte behandeling voor u is.

Aldara crème helpt het afweersysteem van uw lichaam om natuurlijke stoffen aan te maken die uw basaalcelcarcinoom, actinische keratose of het virus helpen bestrijden dat uw wratten veroorzaakt heeft.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Wanneer u voorheen Aldara crème of andere vergelijkbare middelen ter behandeling hebt gebruikt, moet u dit aan uw arts melden voordat u deze behandeling begint.
- Wanneer u een afweerstoornis heeft.
- Wanneer u een orgaantransplantatie heeft gehad.
- Gebruik Aldara crème pas als het te behandelen gebied genezen is na een eerdere behandeling met geneesmiddelen of een chirurgische ingreep.
- Vermijd contact met de ogen, lippen en neusgaten. Bij contact per ongeluk, verwijder de crème door af te spoelen met water.
- Breng de crème niet inwendig aan.
- Gebruik niet meer crème dan uw arts heeft aanbevolen.
- Bedek de behandelde zone niet met pleisters of ander verband nadat u de Aldara crème heeft aangebracht.
- Wanneer het behandelde gebied u te veel last bezorgt, dan moet u de crème afwassen met milde zeep en water. Zodra de huidreacties zijn verdwenen, kunt u de behandeling weer hervatten.
- Vertel het uw arts wanneer u een afwijkende bloedsuitslagen heeft.

Tengevolge van het werkingsmechanisme van Aldara bestaat de kans dat de crème een bestaande ontsteking in het behandelde gebied verergert.

- Wanneer u behandeld wordt voor genitale wratten neemt u deze aanvullende voorzorgen in acht:
 - Mannen die wratten onder de voorhuid willen behandelen, moeten de voorhuid dagelijks terugtrekken en dit huidgebied wassen. Als de voorhuid niet dagelijks wordt gewassen bestaat kans op vernauwing, een opgezette of dunner wordende voorhuid of wordt het steeds moeilijker om de voorhuid terug te trekken. Als één of meerdere van deze symptomen zich voordoen, dient u de behandeling onmiddellijk te staken en uw arts te waarschuwen.
 - Als u open zweren heeft: Aldara crème niet gebruiken op gebieden van de huid waar zich open zweren bevinden totdat deze zweren genezen zijn.
 - Als u inwendige wratten heeft: Aldara crème niet gebruiken in de urethra (de plasbuis), de vagina (het geboortekanaal), de baarmoederhals (inwendig geslachtsorgaan bij de vrouw) of ergens in de anus.

Indien u, door een ziekte of door de geneesmiddelen die u gebruikt, ernstige problemen met uw immuunsysteem heeft, mag u slechts één behandeling met Aldara crème ondergaan

Indien u denkt dat dit bij u het geval is, raadpleeg uw arts.

Als u HIV-positief bent, moet u dit aan uw arts melden aangezien aangetoond is, dat Aldara crème bij deze patiënten minder doeltreffend is.

Als U beslist om seksuele relaties te hebben terwijl U nog altijd wratten hebt, breng de Aldara crème dan aan na de seksuele activiteit - en niet ervoor -. Aldara crème kan condooms en pessaria aantasten, daarom mag de crème niet aanwezig blijven tijdens de seksuele activiteit. Onthoud wel dat Aldara crème niet beschermt tegen het eventueel doorgeven van de besmetting van HIV of andere seksueel overdraagbare aandoeningen aan iemand anders.

- Indien u behandeld wordt voor basaalcelcarcinoom, of actinische keratose, neemt u deze aanvullende voorzorgen in acht:

Ga niet onder de hoogtezoon of onder een zonnebank en vermijd het zonlicht zoveel mogelijk tijdens de behandeling met Aldara crème. Draag beschermende kleding en een hoed met een brede rand wanneer u buiten bent.

Tijdens het gebruik van Aldara crème en totdat genezing is opgetreden, zal het te behandelen gebied er merkbaar anders uitzien dan de normale huid.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Gebruik door kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Aldara crème nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Er zijn geen geneesmiddelen bekend die onverenigbaar zijn met Aldara crème.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal de risico's en voordelen van het gebruik van Aldara crème tijdens de zwangerschap met u bespreken. De resultaten van dierproeven wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect tijdens de zwangerschap.

Geef tijdens het gebruik van Aldara crème geen borstvoeding, aangezien niet bekend is of imiquimod in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Aldara crème bevat methylhydroxybenzoaat, propylhydroxybenzoaat (E216), cetylalcohol, stearylalcohol en benzylalcohol

Methylhydroxybenzoaat (E 218) en propylhydroxybenzoaat (E 216) kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd). Cetylalcohol en stearylalcohol kunnen lokale huidreacties veroorzaken (b.v. dermatitis).

Dit middel bevat 5 mg benzylalcohol in elke sachet. Benzylalcohol kan allergische reacties en lichte plaatselijke irritatie veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Gebruik door kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen.

Volwassenen:

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Was uw handen zorgvuldig voor en na het aanbrengen van de crème. Bedek het behandelde gebied niet met windsels of andere verbanden nadat U Aldara crème hebt aangebracht.

Gebruik elke keer als u de crème aanbrengt een nieuw sachet. Gooi na gebruik de crème weg die over is na het aanbrengen. Bewaar het geopende sachet niet voor een andere dag.

De behandelingsfrequentie en -duur voor genitale wratten, basaalcelcarcinoom en actinische keratose verschillen van elkaar (zie de specifieke aanwijzingen voor iedere indicatie).

Aanwijzingen voor het aanbrengen van Aldara crème



- **Wanneer u behandeld wordt voor genitale wratten:**

Aanwijzingen voor het aanbrengen – (ma,wo en vrij)

1. Voordat u naar bed gaat, wast u uw handen en het te behandelen gebied met milde zeep en water. Grondig afdrogen.
2. Open een nieuw sachet en knijp wat crème op uw vingertop
3. Wrijf een dun laagje Aldara crème op de schone droge wratten en wrijf voorzichtig tot de crème in de wrat is getrokken.
4. Gooi het geopende sachet na het aanbrengen van de crème weg en was uw handen met water en zeep.
5. Laat de Aldara crème gedurende 6 tot 10 uur op de wratten zitten. Neem gedurende deze tijd geen bad of douche.
6. Na 6 tot 10 uur moet de huid waar de crème op is aangebracht met milde zeep en water worden gereinigd.

Aldara crème driemaal per week aanbrengen. Breng bijvoorbeeld crème aan op maandag, woensdag en vrijdag. Een sachet bevat voldoende crème om een huidgebied met wratten ter grootte van 20 cm² te bedekken.

Mannen met wratten onder de voorhuid moeten deze dagelijks terugtrekken en het hele gebied wassen (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”)

Blijf Aldara crème verder gebruiken tot uw wratten totaal zijn verdwenen (bij de helft van de vrouwen zullen alle wratten verdwenen zijn in 8 weken, bij de helft van de mannen in 12 weken, in bepaalde patiënten kunnen de wratten reeds na 4 weken verdwenen zijn).

Aldara crème niet langer dan 16 weken gebruiken voor elke (nieuwe) behandeling van wratten.

Indien u de indruk hebt dat het effect van Aldara crème te sterk is of te zwak, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

- **Wanneer u behandeld wordt voor basaalcelcarcinoom:**

Aanwijzingen voor gebruik – (ma, di, wo, do en vrij)

1. Voordat u naar bed gaat, wast u uw handen en het te behandelen gebied met milde zeep en water. Grondig afdrogen.
2. Open een nieuw sachet en knijp wat crème op uw vingertop.
3. Wrijf een dun laagje Aldara crème op de aangetaste plaats en 1 cm rondom. Wrijf voorzichtig tot de crème in de huid is getrokken.
4. Gooi het geopende sachet na het aanbrengen van de crème weg en was uw handen met water en zeep.
5. Laat de Aldara crème ongeveer 8 uur op de huid. Neem gedurende deze tijd geen bad of douche.
6. Was na 8 uur de huid waar de crème op is aangebracht met milde zeep en water.

Breng zes weken lang elke week, vijf dagen achtereenvolgend dagelijks voldoende Aldara crème aan om het te behandelen gebied en 1 centimeter rondom het te behandelen gebied te bedekken. Breng de crème bijvoorbeeld aan van maandag tot en met vrijdag. Op zaterdag en zondag brengt u geen crème aan.

- **Wanneer u behandeld wordt voor actinische keratose:**

Aanwijzingen voor gebruik – (ma, wo, vrij)

1. Voordat u naar bed gaat, wast u uw handen en het te behandelen gebied met milde zeep en water. Grondig afdrogen.
2. Open een nieuw sachet en knijp wat crème op uw vingertop.
3. Wrijf een dun laagje Aldara crème op de aangetaste plaats. Wrijf voorzichtig tot de crème in de huid is getrokken.
4. Gooi het geopende sachet na het aanbrengen van de crème weg en was uw handen met water en zeep.
5. Laat de Aldara crème gedurende ongeveer 8 uur op de huid. Neem gedurende deze tijd geen bad of douche.
6. Was na 8 uur de huid waar de crème op is aangebracht met milde zeep en water.

Breng Aldara crème driemaal per week aan. Breng de crème bijvoorbeeld aan op maandag, woensdag en vrijdag. Een sachet is voldoende om een huidgebied ter grootte van 25 cm² te bedekken. Blijf de crème gedurende vier weken gebruiken. Vier weken na afloop van deze eerste behandeling zal uw arts uw huid beoordelen. Als niet alle letsels zijn verdwenen is er mogelijk nog vier weken behandeling nodig.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Spoel de overtollige crème af met milde zeep en water. Zodra de huidreactie is verdwenen, kunt u de behandeling hervatten.

Als u per ongeluk Aldara crème inslikt, dient u direct contact op te nemen met uw huisarts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u een dosis vergeet, moet u deze dosis aanbrengen zodra u zich dat realiseert, waarna u zich verder aan uw normale schema kunt houden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

De frequentie van de bijwerkingen is als volgt ingedeeld:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (treden waarschijnlijk op bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

Vaak voorkomende bijwerkingen (treden waarschijnlijk op bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

Soms bijwerkingen (treden waarschijnlijk op bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

Zelden voorkomende bijwerkingen (treden waarschijnlijk op bij minder dan 1 op de 1000 patiënten)

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (treden waarschijnlijk op bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten).

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Waarschuw uw arts of apotheker zo gauw mogelijk wanneer u zich niet goed voelt tijdens een periode waarin u Aldara crème gebruikt.

Bij sommige patiënten deden zich veranderingen voor in de huidskleur van het gebied waar Aldara crème was aangebracht. Hoewel deze veranderingen doorgaans na verloop van tijd verminderen, kunnen ze bij sommige patiënten van blijvende aard zijn. Als uw huid sterk reageert op het gebruik van Aldara crème dient u de behandeling te staken, het behandelingsgebied te wassen met milde zeep en water, en contact op te nemen met uw arts of apotheker.

Bij enkele patiënten is een lichte daling van de bloedplaatjes waargenomen. Door een daling van de bloedplaatjes kunt u gevoeliger zijn voor infecties of makkelijker blauwe plekken krijgen. Ook kan vermoeidheid optreden. Vertel het uw arts als deze symptomen optreden.

Bij sommige patiënten met een afweerstoornis kan hun ziekte verergeren. Heeft u een afweerstoornis en gebruikt u Aldara crème? Vertel het aan uw arts als er veranderingen zijn.

Ernstige huidreacties zijn zelden gemeld. Wanneer u kleine wondjes op uw huid aantreft of kleine rode kleine plekjes die zich verder ontwikkelen, mogelijk met symptomen als jeuk, koorts, grieperig gevoel, pijnlijke gewrichten, zichtproblemen, pijn bij het slikken, pijn of jeukende ogen of wondjes in de mond, neem dan direct contact op met uw arts.

Een klein aantal patiënten heeft last van haaruitval op of rond de behandelplaats.

- Wanneer u behandeld wordt voor genitale wratten:

Veel van de ongewenste bijwerkingen van Aldara crème worden veroorzaakt door de lokale werking op uw huid.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn roodheid (61 % patiënten), dunner worden van de huid (30 % patiënten), schilfering en zwelling. Verharding onder de huid, kleine open wondjes, korstjes zoals die tijdens normale wondgenezing ontstaan en kleine blaasjes onder de huid kunnen voorkomen. Na aanbrengen van Aldara crème kunt u jeuk (32 % patiënten), een branderig gevoel (26 % patiënten) of pijn (8% van de patiënten) ondervinden op plaatsen waar u de crème heeft aangebracht. De meeste van deze huidreacties zijn mild van aard en de huid zal ongeveer twee weken na stopzetting van de behandeling weer hersteld zijn.

Vaak hebben sommige patiënten (4 % of minder) hoofdpijn, soms koorts en griepachtige verschijnselen, gewrichts- en spierpijn, baarmoederprolaps; bij vrouwen pijn bij de geslachtsgemeenschap; erectiestoornissen; toegenomen zweten; misselijkheid; maag- en darmklachten; oorsuizen; blozen; vermoeidheid; duizeligheid; migraine; slapende ledematen; slapeloosheid; depressie; verminderde eetlust; gezwollen klieren; bacteriële, virale en schimmelinfecties (bijv. zweertjes); vaginale infectie met witte vloed; hoesten en verkoudheid met keelpijn gerapporteerd.

Zeer zelden hebben zich ernstige en pijnlijke reacties voorgedaan, in het bijzonder wanneer er meer crème was aangebracht dan aanbevolen. In zeer zeldzame gevallen was het voor vrouwen moeilijk om te plassen als gevolg van pijnlijke huidreacties bij de vaginaopening. Indien dit het geval is, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen.

- Wanneer u behandeld wordt voor basaalcelcarcinoom:

Veel van de bijwerkingen van Aldara crème worden veroorzaakt door de lokale werking op de huid. Lokale huidreacties kunnen een teken zijn dat het geneesmiddel werkt zoals bedoeld.

Een **ze**er vaak voorkomende bijwerking is dat de behandelde huid licht jeukt.

Vaak voorkomende bijwerkingen zijn slapende ledematen, kleine zwellingen in de huid, pijn, branderig gevoel, irritatie, bloeding, roodheid of uitslag.

Indien een huidreactie tijdens de behandeling te onaangenaam wordt, praat dan met uw arts. Hij/zij kan u adviseren om het gebruik van Aldara crème enkele dagen te staken (d.w.z. om een korte rustpauze in de behandeling in te stellen). Indien er sprake is van pus (etter) of een ander symptoom dat op infectie wijst, bespreek dit dan met uw arts. Naast huidreacties zijn andere veel voorkomende bijwerkingen gezwollen klieren en rugpijn.

Soms ervaren sommige patiënten, veranderingen op de aanbrengplaats (afscheiding, ontsteking, zwelling, korstvorming, huidafbraak, blaren, dermatitis) of prikkelbaarheid, misselijkheid, droge mond, griepachtige verschijnselen en vermoeidheid.

- Wanneer u behandeld wordt voor actinische keratose:

Veel van de bijwerkingen van Aldara crème worden veroorzaakt door de lokale werking op de huid. Lokale huidreacties kunnen een teken zijn dat het geneesmiddel werkt zoals bedoeld.

Een **zeer vaak** voorkomende bijwerking is dat de behandelde huid licht jeukt.

Vaak voorkomende bijwerkingen zijn pijn, branderig gevoel, irritatie of roodheid.

Indien een huidreactie tijdens de behandeling te onaangenaam wordt, praat dan met uw arts. Hij/zij kan u adviseren om het gebruik van Aldara crème enkele dagen te staken (d.w.z. om een korte rustpauze in de behandeling in te stellen).

Indien er sprake is van pus (etter) of een ander symptoom dat op infectie wijst, bespreek dit dan met uw arts. Naast huidreacties zijn andere veel voorkomende bijwerkingen hoofdpijn, anorexia, misselijkheid, spierpijn, gewrichtspijn en vermoeidheid.

Soms ervaren sommige patiënten veranderingen op de aanbrengplaats (bloeding, ontsteking, afscheiding, gevoeligheid, zwelling, kleine gezwollen delen van de huid, slapende ledematen, schilfering, littekenvorming, zweren of een gevoel van warmte of ongemak) of ontsteking van de binnenkant van de neus, loopneus, griep of griepachtige symptomen, depressiviteit, oogirritatie, gezwollen ooglid, keelpijn, diarree, actinische keratose, roodheid, gezwollen gezicht, zweren, pijn in ledematen, koorts, zwakte of rillingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Eenmaal geopende sachets mogen niet opnieuw gebruikt worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is imiquimod. Elk sachet bevat 250 mg crème (100 mg crème bevat 5 mg imiquimod).
- De andere stoffen in dit middel zijn bestanddelen zijn isostearinezuur, benzylalcohol, cetylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polysorbaat 60, sorbitansteeraat, glycerol, methylhydroxybenzoaat (E218), propylhydroxybenzoaat (E216), xanthaangom, gezuiverd

water. (Zie ook rubriek 2 “Aldara crème bevat methylhydroxybenzoaat, propylhydroxybenzoaat (E216), cetylalcohol, en stearylalcohol en benzylalcohol”)

Hoe ziet Aldara crème er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Elke sachet Aldara crème 5% bevat 250 mg van een witte tot lichtgele crème.
- Elke doos bevat 12 of 24 polyester/aluminiumfolie sachets voor eenmalig gebruik. Het kan zijn dat niet alle verpakkingsmaten op de markt zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

Fabrikant

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Magyarország

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

Česká republika

Viartis CZ 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

Viartis 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

Norge

Viartis Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 010 0002

España

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

France

Viartis Médical
1 bis place
de la Défense – Tour Trinity
92400 Courbevoie Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

Hrvatska

Viartis 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
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia
Via Vittor Pisani,
2020124 Milano
Tel: +39 0261246921

Κύπρος

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Vaisalantie 2-8/Vaisalavägen 2-8
02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).