

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

ALDARA 5 % krem

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver engangspose inneholder 12,5 mg imiquimod i 250 mg krem (5 %)  
100 mg krem inneholder 5 mg imiquimod.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Metylhydroksybenzoat (E 218) 2,0 mg/g krem

Propylhydroksybenzoat (E 216) 0,2 mg/g krem

Cetylalkohol 22,0 mg/g krem

Stearylalkohol 31,0 mg/g krem

Benzylalkohol 20,0 mg/g krem

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hvit til blek gul krem

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Imiquimodkrem er indisert til lokalbehandling av:

Utvortes genitale og perianale veneriske vorter (condylomata acuminata) hos voksne

Mindre overflatisk basalcellekreft (sBCCs) hos voksne

Klinisk karakteristisk, ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose (AK) på ansiktet og hodebunnen, hos immunkompetente voksne når størrelse og antall lesjoner begrenser effektiviteten og/eller akseptbarheten av kryoterapi og når andre lokale behandlingsalternativer er kontraindisert eller uaktuelle.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Påføringshyppigheten og varigheten av behandlingen med imiquimodkrem er forskjellig for hver indikasjon.

#### Utvortes genitale og perianale veneriske vorter hos voksne:

Imiquimodkrem bør påføres 3 ganger pr. uke (f.eks. mandag, onsdag og fredag eller tirsdag, torsdag og lørdag) før sengetid. Kremen bør være på huden i 6-10 timer. Behandlingen bør fortsette til synlige genitale eller perianale vorter er forsvunnet, eller i maksimalt 16 uker for hvert utbrudd. Se pkt. 4.2. dosering og administrasjonsmåte for mengden som skal appliseres.

### Overflatisk basalcellekreft hos voksne:

Påfør imiquimodkrem i 6 uker, 5 ganger per uke (f.eks. mandag til fredag) før normal leggetid, og la kremen være på huden i om lag 8 timer.

Se pkt. 4.2. dosering og administrasjonsmåte for mengden som skal appliseres.

### Aktinisk keratose hos voksne

Behandlingen skal startes og følges opp av lege.

Påfør imiquimodkrem 3 ganger ukentlig (f.eks. mandag, onsdag og fredag) i 4 uker, før den normale søvnperioden, og la den være på huden i omtrent 8 timer.

Det skal benyttes nok krem til å dekke hele behandlingsområdet.

Etter en periode på 4 uker uten behandling bør legen vurdere det behandlede området for å bestemme om keratosen er fjernet. Hvis det ennå finnes lesjoner i det behandlede området, gjentas behandlingen i ytterligere 4 uker.

Den maksimale enkeltdose er en pose.

Det bør vurderes å avbryte behandlingen dersom intense lokale inflammatoriske reaksjoner opptrer (se pkt. 4.4) eller om en infeksjon observeres i behandlingsområdet. I sistnevnte tilfelle skal adekvate tiltak iverksettes. Hver behandlingsperiode skal ikke overstige 4 uker, inklusive eventuelle glemte doser eller hvileperioder.

Hvis det behandlede området ikke viser fullstendig bedring ved en oppfølgingsundersøkelse ca 8 uker etter siste 4-ukers behandling, kan en ekstra 4-ukers kurs med Aldara vurderes.

En alternativ behandling anbefales hvis behandlede lesjon (er) viser ufullstendig respons på Aldara.

Aktinisk keratose som er fjernet etter en eller to behandlingskurer og deretter kommer tilbake, kan behandles med en eller to ytterligere kurer med Aldara krem etter minst 12 uker behandlingspause (se punkt 5.1).

### Opplysninger som gjelder alle indikasjonene:

Hvis en dose glemmes, kan pasienten påføre kremen så snart han/hun husker det igjen og så fortsette med den regelmessige planen. Kremen skal dog ikke påføres mer enn én gang i døgnet.

### *Pediatrisk populasjon:*

Anbefales ikke til bruk hos barn. Det finnes ikke data tilgjengelig på bruk av imiquimod hos barn og ungdom ved de godkjente indikasjonene.

Aldara bør ikke brukes hos barn med molluscum contagiosum på grunn av manglende effekt ved denne indikasjonen (se pkt. 5.1).

### Administrasjonsmåte

#### Utvortes genitale og perianale veneriske vorter:

Imiquimodkrem skal påføres i et tynt lag og masseres inn i det rengjorte vorteområdet til kremen forsvinner. Smør bare på vortene og unngå påføring av innvendige områder. Imiquimodkrem skal påføres før normal sengetid. I løpet av de 6-10 timene kremen er på skal man ikke bade eller dusje. Etter 6-10 timer er det viktig at imiquimodkremen fjernes med mild såpe og vann. Påføring av for mye krem eller forlenget kontakt med huden, kan medføre uttalte lokale reaksjoner (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9). En engangspose er nok til å dekke et vorteområde på 20 cm<sup>2</sup>. Etter påføring bør en åpen pose ikke brukes på nytt. Hendene må vaskes før og etter applikasjon. Ikke-omskårne menn som behandler vorter under forhuden, må trekke forhuden tilbake og vaske området daglig. (se pkt. 4.4)

### Overflatisk basalcellekreft:

Før imiquimodkrem påføres, skal pasienten vaske behandlingsområdet med mild såpe og vann og tørke godt. Man må påføre tilstrekkelig med krem for å dekke behandlingsområdet, inkludert en cm av huden rundt tumoren. Kremen skal gnis inn i behandlingsområdet til kremen forsvinner. Kremen skal påføres før normal sengetid og forbli på huden i tilnærmet 8 timer. Under denne perioden må man unngå dusjing og bading. Etter perioden er det viktig at imiquimodkremen blir fjernet med mild såpe og vann.

En åpnert pose bør ikke brukes på nytt. Hendene må vaskes nøye før og etter påføring av kremen.

Behandlingseffekten på den behandlede tumor skal bedømmes 12 uker etter avsluttet behandling. Hvis den behandlede tumor viser en ufullstendig tilheling, bør en annen terapiform benyttes (se pkt. 4.4).

Hvis lokal hudreaksjon etter imiquimodkrem skaper urimelig ubehag for pasienten, eller en infeksjon i behandlingsområdet oppdages, bør man legge inn en behandlingspause på flere dager (se pkt. 4.4). I sistnevnte tilfelle bør det tas andre hensiktsmessige forholdsregler.

### Aktinisk keratose:

Før de påfører imiquimodkrem, bør pasientene vaske behandlingsområdet med mild såpe og vann og tørke seg godt. Det må brukes så mye krem at det dekker behandlingsområdet. Kremen skal gnis inn i behandlingsområdet til kremen blir borte. Kremen skal påføres før den normale soveperioden og være på huden i omtrent 8 timer. I løpet av denne tiden må man unngå dusj og bading. Etter denne perioden er det viktig at imiquimodkremen fjernes med mild såpe og vann. Posene må ikke brukes igjen når de er åpnet. Vask hendene nøye før og etter påføring av kremen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Utvortes genitale vorter, overflatisk basalcellekreft og aktinisk keratose:

Unngå kontakt med øynene, lepper og nesebor.

Imiquimod kan gi oppblussing av, eller forverre inflammasjonstilstander i huden.

Imiquimodkrem skal brukes med forsiktighet hos pasienter med autoimmune sykdommer (se pkt. 4.5) Hos disse pasientene bør nytten av behandlingen vurderes mot risikoen for en eventuell forverring av deres autoimmune sykdom.

Imiquimodkrem skal benyttes med forsiktighet hos organtransplanterte pasienter (se pkt. 4.5) Hos disse pasientene bør nytten av behandlingen vurderes mot risikoen for en eventuell organavstøtning eller ”graft-versus-host” reaksjon.

Bruk av imiquimod bør ikke skje før det har vært tilheling etter annen kirurgisk eller farmakologisk behandling. Påføring på sår kan føre til økt systemisk absorpsjon av imiquimod med større risiko for bivirkninger (se pkt. 4.8 og 4.9).

Okklusiv behandling av kondylomer med imiquimodkrem anbefales ikke.

Hjelpestoffene metylhydroksybenzoat (E218) og propylhydroksybenzoat (E216) kan gi allergiske reaksjoner (muligens forsinkede). Cetylalkohol og stearylalkohol kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt). Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner og mild lokal reaksjon.

I sjeldne tilfeller kan intense inflammatoriske reaksjoner med erosjoner og væskende hud opptre

etter bare et fåtall påføringer av imiquimodkrem. Lokale inflammatoriske reaksjoner kan følges eller forutgåes av influensaliknende tegn og symptomer som svakhet, feber, kvalme myalgier og stivhet. Det bør vurderes om behandlingen skal avbrytes.

Imiquimod skal benyttes med forsiktighet hos pasienter med reduserte hematologiske reserver (se pkt. 4.8d).

#### Utvortes genitale vorter:

Det er begrenset erfaring i bruk av imiquimodkrem ved behandling av vorter under forhuden. Sikkerhetsdata for ikke-omskårne menn behandlet med imiquimodkrem 3 ganger pr. uke og som samtidig har utført daglig forhudshygiene omfatter mindre enn 100 personer. I studier hvor en daglig forhudshygiene ikke ble fulgt, ble det observert 2 tilfeller av alvorlig phimosis og et tilfelle av forhudskonstriksjon som medførte omskjæring. Behandling av denne pasientgruppen anbefales bare hos menn som er villig og i stand til å ivareta en adekvat daglig forhudshygiene. Tidlige tegn på konstriksjon kan være lokale hudreaksjoner f.eks. erosjon, sår dannelse, hevelse, indurasjon eller økende vanskelighet med å trekke forhuden tilbake. Opptrer disse symptomene skal behandlingen stoppes umiddelbart.

Imiquimodkrem har ikke blitt testet for behandling av interne genitale og perianale veneriske vorter og er ikke anbefalt til behandling av kondylomer i uretra, i vagina, i cervix eller i rectum. Behandling skal ikke startes i områder som har åpne sår. Vent til slike sår har grodd. Lokale hudreaksjoner som erytem, hudavskalling, erosjon, flassing og ødem er vanlige. Andre lokale reaksjoner som indurasjon, sår dannelse, skorpedannelse og vesikler har også blitt rapportert. Skulle det oppstå en ikke-tolerert hudreaksjon, bør kremen vaskes av med mild såpe og vann. Behandlingen med imiquimod kan gjenopptas etter at hudreaksjonene har avtatt.

Risikoen for utvikling av uttalte hudreaksjoner kan øke når det benyttes høyere doser enn de anbefalte (se pkt. 4.2). I sjeldne tilfeller er det observert uttalte lokale reaksjoner som har krevet behandling eller vært forbigående funksjonshemmende, hos pasienter som har benyttet den anbefalte dosering. Hos kvinner, hvor slike reaksjoner er oppstått ved urinrørsåpningen, har reaksjonen hos enkelte medført vanskeligheter med vannlating og i enkelte tilfeller har kateterisering vært nødvendig.

Det foreligger ikke klinisk erfaring med imiquimod brukt umiddelbart etter annen lokal farmakologisk behandling av kondylomer. Før seksuell aktivitet bør kremen vaskes av. Imiquimod kan svekke kondomer eller pessarer, samtidig bruk med imiquimodkrem bør derfor unngås. Alternative prevensjonsmidler bør vurderes.

Hos immunsupprimerte pasienter anbefales ikke gjentatt behandling.

Til tross for at begrensede data har vist en økt vortetilhelning hos HIV-positive pasienter, har ikke imiquimodkrem vist å være så effektiv når det gjelder å fjerne vorter hos denne pasientgruppen.

#### Overflatisk basalcellekreft.

Imiquimod har ikke vært undersøkt ved behandling av basalcellekreft innenfor et område på 1 cm fra øyelokkene, nese, lepper eller hårranden.

Under behandlingen og til fullstendig tilheling, vil det behandlede hudområdet trolig fremstå tydelig forskjellig fra normal hud. Lokale hudreaksjoner er vanlige, men disse avtar vanligvis i intensitet under behandlingen eller forsvinner når behandlingen med imiquimodkrem er avsluttet. Det er en sammenheng mellom fullstendig tilheling og intensiteten av lokale hudreaksjoner (f.eks. erytem). Lokale hudreaksjoner kan være relatert til stimuleringen av den lokale immunrespons. Dersom pasientens ubehag eller alvorlighetsgraden av den lokale hudreaksjon er uttalt, kan man ta en behandlingspause på flere dager. Behandling med imiquimodkrem kan gjenopptas når hudreaksjonen har avtatt.

Det kliniske resultatet av behandlingen kan først bedømmes etter regenerering av den behandlede hud, vanligvis 12 uker etter avsluttet behandling.

Det finnes ingen kliniske erfaringer med bruk av imiquimodkrem hos immunosupprimerte pasienter.

Det finnes ingen kliniske erfaringer med pasienter med tilbakevendende og tidligere behandlet basalcellekreft (BCC). Behandling av tidligere behandlede tumorer er derfor ikke anbefalt.

Data fra en åpen klinisk studie antyder at store tumorer ( $>7,25 \text{ cm}^2$ ) sannsynligvis ikke responderer på imiquimodbehandling.

Hud som behandles bør beskyttes mot sollys.

### Aktinisk keratose

Lesjoner som er klinisk atypiske for AK eller som gir mistanke om kreft, bør undersøkes med vevsprøve for å bestemme egnet behandling.

Imiquimod er ikke evaluert for behandling av aktinisk keratose på øyelokkene, inne i neseborene eller ørene eller leppeområdet innenfor vermiliongrensen.

Det finnes svært begrensede data om bruk av imiquimod til behandling av aktiniske keratoser i andre anatomiske områder enn ansiktet og hodebunnen. De tilgjengelige dataene om aktinisk keratose på underarmene og hendene gir ikke grunnlag for noen effektivitet ved denne indikasjonen og derfor anbefales det ikke til slik bruk.

Imiquimod anbefales ikke til å behandle AK-lesjoner med markert hyperkeratose eller hypertrofi slik man for eksempel ser ved kutane horn.

Under behandlingen og inntil tilhelingen vil utseendet av den påvirkede huden trolig skille seg merkbart ut fra normal hud. Lokale hudreaksjoner er vanlige, men disse reaksjonene minker generelt i intensitet under terapien eller slutter etter at behandlingen med imiquimodkrem er avsluttet. Det er en forbindelse mellom den fullstendige fjerningshastigheten og intensiteten av de lokale hudreaksjonene (f.eks. erytem). Disse lokale hudreaksjonene kan ha sammenheng med stimulering av den lokale immunresponsen. Hvis pasientens ubehag eller intensiteten av de lokale hudreaksjonene krever det, kan det tas en behandlingspause på flere dager. Behandlingen med imiquimodkrem kan tas opp igjen etter at hudreaksjonen har moderert seg.

Glemte doser eller behandlingspauser må ikke føre til at noen av behandlingsperiodene utvides til over 4 uker.

Det kliniske resultatet av terapien kan bestemmes etter regenerering av den behandlede huden, omtrent 4-8 uker etter at behandlingen er avsluttet.

Det finnes ikke noen klinisk erfaring med bruk av imiquimodkrem hos pasienter med svekket immunsystem.

Informasjon om gjentatt behandling av aktiniske keratoser som er fjernet etter en eller to behandlingsperioder og deretter dukker opp igjen, er angitt i avsnitt 4.2 og 5.1.

Data fra en åpen klinisk test tyder på at forsøkspersoner med mer enn 8 AK-lesjoner oppnådde full fjerning langsommere enn andre pasienter med mindre enn 8 lesjoner.

Hudområdet som behandles må beskyttes mot sollys.

#### **4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon.**

Det er ikke utført noen interaksjonsundersøkelser. Dette omfatter undersøkelser med immunosuppressive legemidler. Interaksjon med systemiske legemidler anses begrenset pga. den minimale perkutane absorpsjonen av imiquimodkrem.

På grunn av de immunstimulerende egenskaper, bør imiquimodkrem benyttes med forsiktighet til pasienter som får immunosuppressiv behandling (se pkt. 4.4)

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

For imiquimod er det ingen data tilgjengelig om eksponering under graviditet. Dyreforsøk tyder ikke på noen direkte eller indirekte skadevirkninger på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller utvikling etter fødselen (se pkt. 5.3). Man må vise varsomhet ved forskrivning av legemidlet til gravide kvinner.

##### Amming

Ingen kvantifiserbare konsentrasjoner (> 5 ng/ml) av imiquimod er detektert i serum etter enkle eller multiple lokalt appliserte doser. Spesifikke anbefalinger vedrørende amming kan ikke gis.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruk av maskiner**

Aldara krem har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### a) Generell beskrivelse:

##### Utvortes genitale og perianale veneriske vorter:

I de pivotale studier med dosering 3 ganger i uken, var de hyppigst rapporterte bivirkningene, reaksjoner på påføringsstedet (33,7 % av imiquimodbehandlede pasienter), bedømt som mulig eller sannsynlig relatert til behandling med imiquimodkrem. Noen systemiske bivirkninger, som hodepine (3,7 %), influensaliknende symptomer (1,1 %), og myalgi (1,5 %) ble også rapportert.

Pasientrapporterte bivirkninger fra 2292 pasienter behandlet med imiquimodkrem i placebokontrollerte og åpne kliniske studier er presentert nedenfor. Disse bivirkninger er vurdert å ha en mulig sammenheng med imiquimodbehandlingen.

##### Overflatisk basalcellekraft.

I studier med dosering 5 ganger per uke opplevde 58 % av pasientene minst én bivirkning. Hyppigst rapporterte bivirkninger bedømt som mulig eller sannsynlig relatert til imiquimodkrem, var reaksjoner på påføringsstedet, med en frekvens på 28,1 %. Noen systemiske bivirkninger, inkludert ryggmerter (1,1 %) og influensaliknende symptomer (0,5 %) ble rapportert av pasienter som fikk imiquimodkrem. Pasientrapporterte bivirkninger fra 185 pasienter behandlet med imiquimodkrem i placebokontrollerte fase III-studier for overflatisk basalcellekraft, er presentert nedenfor. Disse bivirkningsresultatene er vurdert som mulig relatert til behandling med imiquimod.

##### Aktinisk keratose

I pivotale undersøkelser med dosering på 3 ganger ukentlig i opptil 2 behandlingsperioder på hver 4 uker, rapporterte 56 % av imiquimodpasientene minst én skadevirkning. Den hyppigst rapporterte skadevirkningen ved disse undersøkelsene som ble vurdert sannsynligvis eller muligens å skyldes imiquimodkremen, var reaksjoner i påføringsområdet (22 % av de imiquimodbehandlede pasientene).

Pasienter behandlet med imiquimod rapporterte noen systemiske skadevirkninger, blant annet myalgi (2 %).

Pasientrapporterte uønskede bivirkninger fra 252 pasienter som ble behandlet med imiquimodkrem i placebokontrollerte kliniske undersøkelser av fase III for aktinisk keratose er rapportert nedenfor. Disse skadevirkningene betraktes i det minste som mulig årsaksrelaterte til behandling med imiquimod.

b) Bivirkningstabell:

Forekomsten er definert som svært vanlig (>1/10), vanlige ( $\geq 1/100$  til <1/10), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til <1/100). Lavere frekvenser fra kliniske studier er ikke rapportert her.

	<b>Eksterne genitale vorter (3 ganger pr. uke/16 uker) N = 2292</b>	<b>Overflatisk basalcellekreft (5 ganger pr. uke, 6 uker) N = 185</b>	<b>Aktinisk keratose (3 ganger pr. uke, 4 eller 8 uker) N = 252</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer:</b>			
Infeksjon	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Pustula		Vanlige	Mindre vanlige
Herpes simplex	Mindre vanlige		
Genital candidiasis	Mindre vanlige		
Vaginitis	Mindre vanlige		
Bakteriell infeksjon	Mindre vanlige		
Soppinfeksjon	Mindre vanlige		
Øvre luftveisinfeksjon	Mindre vanlige		
Vulvitis	Mindre vanlige		
Rhinitt			Mindre vanlige
Influenza			Mindre vanlige
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</b>			
Lymfadenopati	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
<b>Stoffskiftesykdommer og ernæringsbetingede sykdommer:</b>			
Anoreksi	Mindre vanlige		Vanlige
<b>Psykiatriske lidelser:</b>			
Søvnløshet	Mindre vanlige		
Depresjon	Mindre vanlige		Mindre vanlig
Irritabilitet		Mindre vanlige	
<b>Nevrologiske sykdommer:</b>			
Hodepine	Vanlige		Vanlige
Parestesi	Mindre vanlige		
Svimmelhet	Mindre vanlige		
Migrene	Mindre vanlige		
Døsighet	Mindre vanlige		
<b>Øyesykdommer:</b>			
Irritasjon av konjunktiva			Mindre vanlige
Ødem på øyelokk			Mindre vanlige
<b>Sykdommer i øre og labyrint:</b>			
Tinnitus	Mindre vanlige		
<b>Karsykdommer:</b>			
Rødming	Mindre vanlige		



<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</b>			
Faryngitt	Mindre vanlige		
Rhinitt	Mindre vanlige		
Neseforstoppelse			Mindre vanlig
Faryngolaryngeale smerter			Mindre vanlig
<b>Gastrointestinale sykdommer:</b>			
Kvalme	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Abdominal smerte	Mindre vanlige		
Diaré	Mindre vanlige		Mindre vanlig
Oppkast	Mindre vanlige		
Rektal forstyrrelse	Mindre vanlige		
Rektal tenesmus	Mindre vanlige		
Munntørrhet		Mindre vanlige	
<b>Hud- og underhudssykdommer:</b>			
Kløe	Mindre vanlige		
Dermatitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
Follikulitt	Mindre vanlige		
Erytematøst utslett	Mindre vanlige		
Eksem	Mindre vanlige		
Utslett	Mindre vanlige		
Økt svetting	Mindre vanlige		
Urtikaria	Mindre vanlige		
Aktinisk keratose			Mindre vanlige
Erytem			Mindre vanlige
Ødem i ansiktet			Mindre vanlige
Hudsår			Mindre vanlige
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</b>			
Muskelsmerter	Vanlige		Vanlige
Leddsmerter	Mindre vanlige		Vanlige
Ryggsmerter	Mindre vanlige	Vanlige	
Smerter i ekstremitetene			Mindre vanlige
<b>Sykdommer i nyre og urinveier:</b>			
Dysuria	Mindre vanlige		
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</b>			
Genital smerte mann	Mindre vanlige		
Penisforstyrrelser	Mindre vanlige		
Dyspareunia	Mindre vanlige		
Erektile dysfunksjon	Mindre vanlige		
Uterovaginal prolaps	Mindre vanlige		
Vaginal smerte	Mindre vanlige		
Atrofisk vaginit	Mindre vanlige		
Vulvoforstyrrelser	Mindre vanlige		
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</b>			
Pruritus, påføringsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Smerter, påføringsstedet	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
Brenning, påføringsstedet	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Irritasjon, påføringsstedet	Vanlige	Vanlige	Vanlige

Reaksjon, påføringsstedet			Vanlige
Tretthet	Vanlige		Vanlige
Pyreksi	Mindre vanlige		Mindre vanlige
Influenzalignende symptomer	Mindre vanlige	Mindre vanlige	
Smerte	Mindre vanlige		
Asteni	Mindre vanlige		Mindre vanlige
Malaise	Mindre vanlige		
Rigor	Mindre vanlige		Mindre vanlige
Dermatitt, påføringsstedet			Mindre vanlige
Blødning, påføringsstedet		Vanlige	Mindre vanlige
Utsondring, påføringsstedet		Mindre vanlige	
Hyperestesi, påføringsstedet			Mindre vanlige
Erytema, påføringsstedet		Vanlige	Vanlige
Inflammasjon, påføringsstedet		Mindre vanlige	
Ødem, påføringsstedet		Mindre vanlige	Mindre vanlige
Papula, påføringsstedet		Vanlige	Mindre vanlige
Parestesi, påføringsstedet		Vanlige	Mindre vanlige
Utslett, påføringsstedet		Vanlige	
Skorpedannelse, påføringsstedet		Mindre vanlige	Mindre vanlige
Arr, påføringsstedet			Mindre vanlige
Hudnedbryting, påføringsstedet		Mindre vanlige	
Vesikler, påføringsstedet		Mindre vanlige	Mindre vanlige
Varmefølelse, påføringsstedet			Mindre vanlige
Hevelse, påføringsstedet		Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sår, påføringsstedet			Mindre vanlige
Ubehag			Mindre vanlige
Døsighet		Mindre vanlige	
Inflammasjon			Mindre vanlige

c) Ofte forekommende bivirkninger:

Utvortes genitale og perianale veneriske vorter:

I placebokontrollerte studier, ble undersøker bedt om å vurdere protokolldefinerte hudreaksjoner. Vurderingen av disse indikerer at lokale hudreaksjoner, inkludert erytem (61 %), erosjon (30 %), hudløshet/avskalling/avflassing (23 %) og ødem (14 %) var vanlige i disse placebokontrollerte studiene hvor imiquimodkrem ble påført tre ganger per uke (se pkt. 4.4). Lokale hudreaksjoner, som erytem, er sannsynligvis en konsekvens av de farmakologiske effektene av imiquimodkrem.

Hudreaksjoner på nærliggende områder, hovedsakelig erytem (44 %), ble også rapportert i de placebokontrollerte studiene. Disse reaksjonene var på ikke-kondylomområder som kan ha vært i kontakt med imiquimodkrem. De fleste hudreaksjoner var milde til moderate i alvorlighetsgrad, og ble borte innen 2 uker etter opphør av behandlingen. I noen tilfeller har imidlertid disse reaksjonene vært kraftige og nødvendiggjort behandling og/eller medført nedsatt funksjonsevne. I svært sjeldne tilfeller har uttalte reaksjoner i urinrørsåpningen medført dysuri hos kvinner (se pkt. 4.4).

Overflatisk basalcellekraft:

I placebokontrollerte kliniske studier ble undersøker bedt om å vurdere protokolldefinerte kliniske funn (hudreaksjoner). Vurderingen indikerer at alvorlig erytem (31 %), alvorlig erosjon (13 %) og alvorlig avskalling og skorpedannelse (19 %) var hyppig i disse studiene med imiquimodkrem påført 5 ganger per uke. Lokale hudreaksjoner, som erytem, er sannsynligvis en konsekvens av den farmakologiske effekten av imiquimodkrem.

Hudinfeksjoner under behandlingen med imiquimodkrem har blitt observert. Selv om det ikke har resultert i alvorlige følger, bør muligheten for infeksjoner i skadet hud alltid tas i betraktning.

#### Aktinisk keratose

I kliniske studier med imiquimodkrem gitt 3 ganger pr uke i 4 eller 8 uker var de hyppigste reaksjoner i behandlingsområdet kløe (14 %) og svie (5 %). Uttalt erytem (24 %) og uttalt avskalling og skorpedannelse (20 %) var svært vanlig.

Lokale hudreaksjoner, som erytem, er trolig en utvidelse av den farmakologiske effekten av imiquimodkremen. Se pkt. 4.2 og 4.4 for opplysninger om behandlingspauser.

Det er observert hudinfeksjoner under behandling med imiquimodkrem. Selv om det ikke har ført til alvorlige følger, må man alltid tenke på muligheten for infeksjon i skadet hud.

#### d) Bivirkninger gjeldende alle indikasjoner:

Lokal hypo- og hyperpigmentering etter bruk av imiquimod er rapportert. Oppfølging har vist at hos noen av disse pasientene blir endringene permanente. I en oppfølgingsstudie av 162 pasienter fem år etter behandling for sBCC ble en mild hypopigmentering observert hos 37 % av pasientene og en moderat hypopigmentering observert hos 6 % av pasientene. 56 % av pasientene har ikke opplevd hypopigmentering; hyperpigmentering har ikke vært rapportert.

Kliniske undersøkelser om bruk av imiquimod til behandling av aktiniske keratoser har påvist en hyppighet på 0,4 % (5/1214) av håravfall på behandlingsstedet eller området rundt behandlingsstedet. Etter markedsføringen er det mottatt rapporter om mistenkt håravfall under behandling av sBCC og EGW.

Det er blitt observert reduksjon i hemoglobin, hvite blodlegemer, absolutte nøytrofile granulocytter og blodplater i kliniske studier. Disse reduksjonene er vurdert å være uten klinisk betydning hos pasienter med normale hematologiske reserver. Pasienter med reduserte hematologiske reserver er ikke blitt studert i kliniske studier. Fra erfaringene etter markedsføringen er det rapportert om reduksjoner i de hematologiske parameterne som krevde klinisk intervensjon. Forhøyede leverenzymmer er rapportert etter markedsføring.

Sjeldne tilfeller av forverring av autoimmun sykdom er rapportert.

Sjeldne tilfeller av dermatologiske legemiddelreaksjoner utenfor behandlingsområdet, inkludert erytema multiforme, er rapportert i kliniske studier. Alvorlige hudreaksjoner rapportert etter markedsføring inkluderer erytema multiforme, Steven Johnson-syndrom og kutan lupus erythematosus.

#### e) Pediatrisk populasjon:

Imiquimod ble undersøkt i kontrollerte kliniske studier på pediatriske pasienter (se pkt. 4.2 og 5.1). Det var ingen tegn til systemiske reaksjoner. Reaksjoner på applikasjonsstedet oppsto oftere med imiquimod enn placebo, men forekomst og intensitet av disse reaksjonene var ikke annerledes enn dem man ser ved godkjente indikasjoner hos voksne. Det var ingen tegn til alvorlige bivirkninger forårsaket av imiquimod hos pediatriske pasienter.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Ved overflateapplisering er en systemisk overdosering usannsynlig pga. den minimale perkutane absorpsjon. Studier med kaniner anslår dermal letal dose til å være større enn 5 gram pr. kilo kroppsvekt. Vedvarende dermal overdosering kan resultere i alvorlige lokale hudreaksjoner. Etter utilsiktet oralt inntak kan det opptre symptomer som kvalme, oppkast, hodepine, muskelsmerter og feber etter en enkeltdose på 200 mg imiquimod noe som tilsvarer innholdet av ca. 16 doseringsposer. Den alvorligste kliniske bivirkning rapportert etter inntak av flere orale doser  $\geq 200$  mg var hypotensjon. Trykket ble normalisert etter oral eller intravenøs væsketilførsel.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjemoterapeutika til topikal bruk, antivirale midler, ATC-kode: D06B B10

Imiquimod modifierer immunresponsen. Reseptorbindingsstudier antyder at det finnes en membranreseptor for imiquimod på responderende immunceller. Imiquimod har ingen direkte antiviral aktivitet. I dyremodeller er imiquimod effektiv mot virusinfeksjoner og virker som et anti-tumorstoff prinsipielt ved å indusere alfa-interferon og andre cytokiner. Dette er også vist i kliniske studier. Økning i systemiske nivåer av alfa- interferon og andre cytokiner som følge av lokal påføring av imiquimod ble påvist i en farmakokinetisk studie.

#### Utvortes genitale og perianale veneriske vorter:

Klinisk effekt

Resultater fra 3 fase-III pivotale effektstudier viste at behandling med imiquimod i 16 uker var signifikant mer effektivt enn behandling med placebo med hensyn til total tilheling av vortene.

Hos 119 imiquimodbehandlede kvinner, var den kombinerte totale tilhelingsfrekvens 60 % sammenlignet med 20 % hos 105 placebobehandlede pasienter (95 % konfidensintervall for frekvensforskjellen: 20 % til 61 %,  $p < 0,001$ ). Hos de imiquimodpasienter som oppnådde total tilheling av deres vorter, var mediantiden til tilheling 8 uker.

Hos 157 imiquimodbehandlede menn, var den kombinerte totale tilhelingsfrekvens 23 % sammenlignet med 5 % hos 161 placebobehandlede pasienter (95 % KI for frekvensforskjellen: 3 % til 36 %,  $p < 0,001$ ). Hos de imiquimodpasienter som oppnådde total tilheling av deres vorter, var mediantiden til tilheling 12 uker.

#### Overflatisk basalcellekraft:

Klinisk effekt:

Effekten av imiquimod 5 ganger per uke i 6 uker ble studert i to dobbeltblinde placebokontrollerte kliniske studier. De selekterte tumorene ble histologisk bekreftet å være enkel primær overflatisk basalcellekraft med minimumsstørrelse på 0,5 cm<sup>2</sup> og med maksimum diameter på 2 cm. Tumorer lokalisert innenfor et område av 1 cm fra øyne, nese, munn, ører eller hårfestet var unntatt.

I en samlet analyse av disse to studiene, ble det observert en histologisk tilheling hos 82 % (152/185) av pasientene. Når klinisk bedømmelse også ble inkludert, ble total tilheling definert hos 75 % (139/185) av pasientene. Disse resultatene var statistisk signifikante ( $p < 0,001$ ) sammenlignet med placebogruppen, respektive 3 % (6/179) og 2 % (3/179). Man kunne påvise signifikant sammenheng mellom intensiteten av lokale hudreaksjoner (f.eks. erytem) under behandlingen og den fullstendige tilhelingen av basalcellekraften.

Fem-års-data fra en langtids ”open-label” ukontrollert studie indikerer at anslagsvis 77.9% [95% KI (71.9%, 83.8%)] av alle som fra begynnelsen av mottok behandling ble klinisk tilhelet og forble tilhelet i 60 måneder.

### Aktinisk keratose

#### Klinisk effekt

Effekten av imiquimod påført 3 ganger ukentlig i en enkelt behandlingsperiode på 4 uker, eller to behandlingsperioder på 4 uker med en 4 uker lang behandlingsfri periode imellom, ble undersøkt i to dobbeltblinde placebokontrollerte kliniske studier. I begge undersøkelsene hadde pasientene klinisk karakteristiske, diskrete, ikkehyperkeratotiske, ikkehypertrofiske AK-lesjoner innenfor et sammenhengende behandlingsområde på 25 cm<sup>2</sup> på en skallet hodebunn eller i ansiktet. Det ble behandlet et område med 4-8 AK-lesjoner. Den fullstendige tilhelingshyppighet (imiquimod minus placebo) for de kombinerte studier var 46,1 % (KI: 39,0 %, 53,1 %).

Ettårige data fra to kombinerte observasjonsundersøkelser viser en tilbakefallshyppighet på 27 % (35/128) etter 12 måneder hos de pasientene som ble klinisk friske etter én eller to behandlingsperioder og som ble med i oppfølgingsundersøkelsen. Tilbakefallsprosenten for individuelle lesjoner var 5,6 % (41/737). Tilsvarende tilbakefallsprosent for placebo var 47% (8/17 pasienter) og 7,5% (6/80 lesjoner).

I to åpne, randomiserte, kontrollerte kliniske studier sammenlignet man de langsiktige effektene av imiquimod og topikal diklofenak hos pasienter med aktinisk keratose med hensyn på risiko for progresjon til in situ eller invasiv plateepitelkarsinom (SCC). Behandlingene ble gitt i henhold til gjeldende retningslinjer. Hvis de behandlede AK-lesjonene ikke var helt legede, kunne ytterligere behandlingssykluser startes. Alle pasientene ble fulgt opp i 3 år, eller kortere om de avbrøt studien. Resultatene ble lagt fram i en metaanalyse av begge studiene.

Totalt 482 pasienter ble inkludert i studiene, hvorav 481 fikk behandling, og av disse ble 243 pasienter behandlet med imiquimod og 238 pasienter med topikal diklofenak. For begge behandlingsgruppene var det behandlede AK-området lokalisert til issen eller ansiktet med et sammenhengende areal på ca. 40 cm<sup>2</sup> der median baselineverdien var 7 klinisk typiske AK-lesjoner. Det finnes data fra 90 pasienter som fikk 3 eller flere imiquimod behandlingssykluser, 80 pasienter fikk 5 eller flere imiquimod behandlingssykluser i 3-års perioden.

Når det gjelder det primære endepunktet, histologisk progresjon, viste 13 av 242 pasienter (5,4%) i imiquimodgruppen og 26 av 237 pasienter (11,0%) i diklofenakgruppen en histologisk progresjon til in situ eller invasiv SCC i løpet av 3 år, en forskjell på -5,6% (95% CI: -10,7% til -0,7%). Av disse viste 4 av 242 pasienter (1,7%) i imiquimodgruppen og 7 av 237 pasienter (3,0%) i diklofenakgruppen en histologisk progresjon til invasiv SCC i 3 år.

Totalt viste 126 av de 242 pasientene som ble behandlet med imiquimod (52,1%) og 84 av 237 pasienter behandlet med topikal diklofenak (35,4%) fullstendig helbredelse i det behandlede AK-området i uke 20 (dvs. ca. 8 uker etter at den første behandlingssyklus hadde blitt fullført); en forskjell på 16,6% (95% CI: 7,7% til 25,1%). Tilbakefall ble evaluert blant pasienter som viste fullstendig helbredelse i AK- området. En pasient ble bedømt til å ha tilbakefall hvis minst en AK lesjon ble observert i fullt helbredet området, uansett om det var den samme lokalisering som en tidligere lesjon eksisterte eller på en ny lokalisering innenfor det behandlede AK området. Risikoen for tilbakefall i det behandlede området (definert ovenfor) var 39,7% (50 av 126 pasienter) innen 12 måneder for pasienter behandlet med imiquimod sammenlignet med 50,0% (42 av 84 pasienter) for pasienter som ble behandlet med topikal diklofenak, en forskjell på -10,3 % (95% CI: -23,6% til 3,3%); og 66,7% (84 av 126 pasienter) innen 36 måneder for pasienter behandlet med imiquimod sammenlignet med 73,8% (62 av 84 pasienter) for pasienter som ble behandlet med topikal diklofenak, en forskjell på -7,1% (95% CI: -19,0% Til 5,7%).

En pasient med tilbakefall i fullstendig helbredet område hadde 80% sjanse for å bli helt helbredet igjen etter en ytterligere behandlingssyklus med imiquimod sammenlignet med ca. 50% sjanse for å

bli helt helbredet igjen etter ytterligere behandling med topikal diklofenak.

#### Pediatrik populasjon:

De godkjente indikasjonene genitale vorter, aktinisk keratose og overflatisk basalcellekreft er tilstander som ses sjelden hos barn og er ikke undersøkt.

Aldara krem er undersøkt i fire randomiserte, placebokontrollerte, dobbelblindede studier hos barn i alderen 2 til 15 år med molluscum contagiosum (imiquimod n= 576, placebo n = 313). Disse studiene viste ingen effekt av imiquimod ved noen av doseringsregimene (3 ganger pr. uke i ≤ 16 uker og 7 ganger pr. uke i ≤ 8 uker).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Eksterne genitale og perianale veneriske vorter, overflatiske basalcellekarsinomer og aktinisk keratose:

Mindre enn 0,9 % av en lokalt applisert enkel dose av radiomerket imiquimod ble absorbert gjennom huden hos mennesker. Den lille mengden som ble absorbert til den systemiske sirkulasjonen ble hurtig utskilt gjennom både urin og faeces i et forhold på tilnærmet 3:1. Ingen målbare nivåer (> 5 ng/ml) av imiquimod kunne påvises i serum etter en enkel eller multiple lokale doser.

Systemisk eksponering (perkutan penetrasjon) ble beregnet ut fra utskilt [<sup>14</sup>C]-imiquimod i urin og avføring.

Hos 58 pasienter med aktinisk keratose behandlet med imiquimod 5 % krem 3 ganger per uke i 16 uker, ble det observert en minimal systemisk hudabsorpsjon. Graden av hudabsorpsjon endret seg ikke signifikant fra første til siste dose i denne studien. På slutten av uke 16 ble toppserumkonsentrasjonen av imiquimod målt mellom 9 og 12 timer, og den var henholdsvis 0,1, 0,2 og 1,6 ng/ml etter påføring i ansiktet (12,5 mg, 1 endosepose), hodet (25 mg, 2 endoseposer) og hender/armene (75 mg, 6 endoseposer). Påføringsarealet ble ikke kontrollert i gruppen for hode eller hender/armene. Doseproporsjonalitet ble ikke observert.

Den beregnede halveringstid var ca. 10 ganger høyere enn den 2 timers halveringstid man observerte etter subkutan tilførsel i en tidligere studie, noe som indikerer en forlenget retensjon i huden. I uke 16 var mengden i urin mindre enn 0,6 % av gitt dose hos disse pasientene.

#### Pediatrik populasjon:

De farmakokinetiske egenskapene til imiquimod har vært undersøkt etter enkeltdosering og gjentatt dosering på huden hos barn med molluscum contagiosum (MC). Systemisk eksponeringsdata viste at absorpsjonsgraden av imiquimod etter topikal påføring på MC-skadet hud hos barn 6 – 12 år var lav og sammenlignbar med det som ble sett hos friske voksne og voksne med aktinisk keratose eller overflatisk basalcellekreft. Hos yngre pasienter i alderen 2 – 5 år var absorpsjon basert på C<sub>max</sub>-verdier høyere enn hos voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, mutagenisitet eller teratogenese.

I en 4 måneders dermal toksisitetsstudie på rotter, ble det observert en signifikant redusert kroppsvekt og en økning av milt-vekten etter doser på 0,5 og 2,5 mg /kg. Lignende effekter ble ikke sett i en 4 måneders dermal musestudie. Lokal hudirritasjon, spesielt ved høye doser, ble observert hos begge arter.

En toårig karsinogenstudie hos mus med administrasjon av imiquimod på huden tre dager/uke, førte ikke til tumorutvikling på applikasjonsstedet. Insidensen av levertumorer hos de behandlede musene var imidlertid større enn hos kontrollgruppen. Årsaken til dette er ukjent, men ettersom den systemiske absorpsjonen fra huden er lav og imiquimod ikke er mutagent, er det lite sannsynlig at systemisk eksponering hos mennesker skal utgjøre en risiko. I en toårig oral karsinogenstudie hos rotter ble ingen tumorer observert.

Imiquimodkrem ble undersøkt i en fotokarsinogenetisk studie der hårløse albinomus ble utsatt for simulert solbestråling med ultrafiolett lys (UVR).

Dyrene ble gitt imiquimodkrem tre ganger per uke og ble bestrålet 5 dager i uken i 40 uker. Musene ble fulgt i ytterligere 12 uker, totalt 52 uker. Tumorer oppsto tidligere og i større antall hos gruppen som fikk placebokrem sammenlignet med den lave UVR-kontrollgruppen. Betydningen av dette for mennesker er ukjent. Lokal administrasjon av imiquimodkrem, uavhengig av dose, medførte ingen tumorforøkelse, sammenlignet med placebogruppen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Isostearinsyre, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, hvit, myk parafin, polysorbat 60, sorbitanstearat, glyserol, metylhydroksybenzoat (E 218), propylhydroksybenzoat (E 216), xantangummi, rensset vann.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C  
Oppbevares utilgjengelig for barn  
En åpnet pose bør ikke benyttes om igjen.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Eske med 12 eller 24 engangsposer av polyester/aluminiumsfolie inneholdende 250 mg krem. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Meda AB  
Pipers väg 2  
170 73 Solna  
Sverige

**8. MARKEDFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/98/080/001-002/NO

**9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

18/09/1998, 03/09/2008

**10 OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

3M Health Care Limited  
Derby Road  
Loughborough  
Leicester  
LE11 5SF  
Storbritannia

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

Pakningsvedlegget som trykkes må vise navn og adresse til tilvirker som er ansvarlig for den aktuelle batchen.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ENGANGSPOSE TEKST**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aldara 5 % krem  
imiquimod

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver pose inneholder 12,5 mg imiquimod i 250 mg krem (5 %)  
100 mg krem inneholder 5 mg imiquimod

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: isostearinsyre, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, myk, hvit parafin, polysorbat 60, sorbitanstearat, glyserol, metylhydroksybenzoat (E218), propylhydroksybenzoat (E216), xantangummi, renset vann

Se pakningsvedlegget for mer informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Krem  
12 poser. Hver inneholder 250 mg krem.  
24 poser. Hver inneholder 250 mg krem.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til bruk på hud

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Bare for engangsbruk. Kast ev. gjenværende krem i posen etter bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Meda AB  
Box 906  
170 09 Solna  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/080/001/NO 12 poser  
EU/1/98/080/002/NO 24 poser

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Aldara

**17. UNIK IDENTITET – 2D BARCODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. UNIK IDENTITET - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE MBALLASJER**  
**TEKST PÅ POSE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Aldara 5 % krem  
imiquimod  
Til bruk på hud

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

250 mg krem

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Aldara krem, 5 % imiquimod

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Aldara er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Aldara
3. Hvordan du bruker Aldara
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aldara
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Aldara er og hva det brukes mot**

Vær oppmerksom på at legen kan ha foreskrevet legemidlet til en annen bruk og/eller med en annen dosering enn angitt i pakningsvedlegget. Følg alltid legens forskrivning som er angitt på apoteketiketten.

Aldara krem kan brukes ved tre forskjellige lidelser. Legen din kan foreskrive Aldara krem for behandling av:

● Vorter (kondylomer) på kjønnsorganer og rundt endetarmsåpningen

● Overflatisk basalcellekraft.

Dette er en vanlig saktevoksende form for hudkreft med veldig liten sannsynlighet for spredning til andre deler av kroppen. Det oppstår vanligvis hos middelaldrende og eldre mennesker, særlig hos de med lys hud, og er forårsaket av for mye soling. Hvis det forblir ubehandlet kan basalcellekraft skjemme huden, særlig i ansiktet – derfor er det viktig med tidlig oppdagelse og behandling.

● Aktinisk keratose

Aktinisk keratose er røde hudområder man finner hos personer som har vært utsatt for mye sol i løpet av deres levetid. Noen er hudfarget, noen grålig, lyserøde, røde eller brune. De kan være flate og skjellete, eller klumpete, harde og vorteaktige. Aldara skal bare benyttes til flate aktiniske keratoser i ansiktet og hodet hos pasienter med et friskt immunsystem, og når din lege har bestemt at Aldara er den mest optimale behandlingen for deg.

Aldara vil påvirke og forsterke responsen fra ditt eget immunsystem. Dette gir en økt produksjon av kroppens egne stoffer som hjelper til med å bekjempe basalcellekraften, den aktiniske keratosen eller det viruset som forårsaker vortene dine (kondylomer).

#### **2. Hva du må vite før du bruker Aldara**

##### **Bruk ikke Aldara**

- dersom du er allergisk overfor imiquimod eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

## Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Aldara krem

- Om du tidligere har brukt Aldara krem eller andre lignende preparater, må du fortelle din lege dette før du begynner denne behandlingen.
- Fortell din lege om du har problemer med immunsystemet ditt.
- Bruk ikke Aldara krem før behandlingsområdet er tilhelet etter tidligere behandling (medikamenter eller kirurgisk inngrep).
- Unngå kontakt med øynene, lepper og nesebor. Dersom kremen ved et uhell kommer i kontakt med disse områder, fjern kremen ved å rense godt med vann.
- Ikke bruk kremen innvendig.
- Bruk ikke mer krem enn det legen har anbefalt.
- Dekk ikke det behandlede området med plaster eller bandasje etter at du har påført Aldara krem.
- Om det behandlede området blir svært irritert bør du vaske av kremen med mild såpe og vann. Når tilstanden er bedret kan du fortsette å bruke kremen.
- Fortell legen din om du har unormale blodverdier.

På grunn av måten Aldara virker, er det en mulighet for at kremen kan forverre eksisterende inflammasjon i behandlingsområdet.

- Hvis du får behandling for genitale vorter, må du følge disse ekstra forholdsreglene:

- Menn som har vorter under forhuden, bør trekke den tilbake hver dag og vaske under den. Dersom området under forhuden ikke vaskes daglig, er det mer sannsynlig at det kan oppstå stramming av forhuden, hevelse og hudavskalling (-flassing) eller besvær med å trekke forhuden tilbake. Om slike symptomer oppstår bør behandlingen avbrytes og lege kontaktes.
- Hvis du har åpne sår: ikke bruk Aldara før sårene er grodd.
- Hvis du har innvendige vorter: Aldara skal heller ikke brukes i urinrøret (uretra), skjeden (vagina), livmorhalsen (cervix) eller innenfor endetarmsåpningen (dvs. i rektum).
- Bruk ikke denne medisinen i mer enn en behandlingsperiode, dersom din lege har fortalt deg at det er problemer med ditt immunsystem, enten pga. sykdom eller pga. medisin du allerede bruker.
- Dersom du er HIV-positiv bør du informere legen din om det, da det har vist seg at Aldara er mindre effektiv hos denne pasientgruppen. Hvis du har sex mens du fremdeles har vorter, smører du Aldara krem på etter – ikke før – den seksuelle aktiviteten. Aldara krem kan svekke kondomer og pessarer. Derfor bør kremen fjernes før seksuell aktivitet. Husk, Aldara krem forhindrer ikke overføring av HIV eller andre kjønnssykdommer til andre.

- Hvis du får behandling for basalcellekarsinomer eller aktinisk keratose følg disse ekstra forholdsreglene:

Ikke bruk sollamper eller solseng og unngå sollys så mye som mulig under behandlingen med Aldara krem. Beskytt deg med klær og bredbremmet hatt når du er utendørs.

Mens du bruker Aldara krem og til huden er tilhelet, er det sannsynlig at behandlingsområdet ser merkbart annerledes ut enn normal hud.

## Barn og ungdom

Bruk hos barn og ungdom er ikke anbefalt

## **Andre legemidler og Aldara krem**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er ikke kjent at noen andre legemidler er uforenlige med Aldara krem.

## **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller kontakt apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid bør du rådføre deg med din lege, som vil kunne diskutere eventuell risiko og fordeler ved bruk av Aldara under graviditet. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter ved bruk under graviditet.

Du må ikke amme under behandling med Aldara krem da det ikke er kjent om imiquimod går over i morsmelken.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **Aldara krem inneholder metylhydroksybenzoat, propylhydroksybenzoat, cetylalkohol, stearylalkohol og benzylalkohol**

Metylhydroksybenzoat (E218) og propylhydroksybenzoat (E216) kan gi allergiske reaksjoner, kanskje forsinkede. Cetylalkohol og stearylalkohol kan gi lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt). Dette legemidlet inneholder 5 mg benzylalkohol i hver pose. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner og mild lokal irritasjon.

## **3. Hvordan du bruker Aldara**

### **Barn og ungdom:**

Bruk hos barn og ungdom er ikke anbefalt.

### **Voksne:**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Vask hendene nøye før og etter påføring av krem. Dekk ikke til det behandlede området med plaster eller bandasje etter at du har påført Aldara krem.

En ny engangspose åpnes hver gang du skal påføre krem. Kast eventuell krem som er igjen i posen etter bruk. Du må ikke gjemme den åpnede posen til senere bruk.

Behandlingshyppigheten og varigheten er forskjellig for genitale vorter, basalcellekraft og aktinisk keratose (se spesifikke instruksjoner for hver indikasjon).

## Aldara krem Påføringsinstruksjoner



### • Hvis du blir behandlet for genitale vorter:

Påføringsinstruksjoner - (mandag, onsdag og fredag)

1. Før du legger deg, vasker du hendene og åpner en ny engangspose.
2. Klem Aldara krem ut på fingertuppen.
3. Påfør et tynt lag med Aldara krem på det rene, tørre vorteområdet og masser kremen forsiktig inn til den forsvinner.
4. Etter at kremen er påført, kaster du den åpnede posen og vasker hendene med såpe og vann.
5. La Aldara være på vortene i 6 – 10 timer. Du må ikke dusje eller bade i løpet av denne tiden.
6. Etter 6 -10 timer vasker du Aldara av det affiserte området med såpe og vann.

Påfør Aldara krem 3 ganger per uke. For eksempel, påfør krem på mandag, onsdag og fredag, eller tirsdag, torsdag og lørdag. En pose inneholder nok krem til å dekke et område på 20 cm<sup>2</sup>.

Menn med vorter under forhuden bør trekke forhuden tilbake hver dag og vaske området. (Se avsnitt 2, Advarsler og forsiktighetsregler)

Fortsett å bruke Aldara som anvist inntil vortene er borte. (Hos kvinner som tilheler fullstendig, vil dette skje hos halvparten innen 8 uker. Hos menn som tilheler fullstendig, vil dette skje hos halvparten innen 12 uker, men vortene kan hos noen forsvinne så tidlig som etter 4 uker.)

Ikke bruk Aldara krem i mer enn 16 uker i strekk for hver episode med vorter.

Hvis du har inntrykk av at kremen er for sterk eller for svak, snakk med legen eller apoteket.

### • Hvis du blir behandlet for basalcellekreft:

Påføringsinstruksjoner - (mandag, tirsdag, onsdag, torsdag og fredag)

1. Før du legger deg, vask hendene dine og påføringsstedet med mild såpe og vann. Tørk godt.
2. Åpne en ny pose og klem litt krem ut på fingertuppen.
3. Påfør Aldara krem på det affiserte området og ca. 1 cm rundt det affiserte området. Masser kremen forsiktig inn til den forsvinner.
4. Etter at kremen er påført, kaster du den åpnede posen. Vask hendene med såpe og vann.
5. La Aldara krem være på huden i omlag 8 timer. Du må ikke dusje eller bade i løpet av denne tiden.
6. Etter om lag 8 timer, vask området der Aldara krem var påført med mild såpe og vann.

Påfør tilstrekkelig med Aldara krem på behandlingsstedet og ca. 1 cm rundt behandlingsstedet daglig i 5 påfølgende dager hver uke i 6 uker. For eksempel, påfør krem fra mandag til fredag. Ikke påfør krem lørdag og søndag.

### • Hvis du blir behandlet for aktinisk keratose:

Påføringsinstruksjoner - (mandag, onsdag og fredag)

1. Før du legger deg, vasker du hendene og behandlingsstedet med mild såpe og vann. Tørk deg godt.
2. Åpne en ny pose og klem litt krem ut på fingertuppen.
3. Smør kremen på det aktuelle området. Masser den forsiktig inn i området inntil kremen blir borte.
4. Etter påføringen kaster du den åpne posen. Vask hendene med såpe og vann.
5. La Aldara krem være på huden i omtrent 8 timer. Ikke dusj eller bad i løpet av denne tiden.
6. Etter omtrent 8 timer, vasker du området der du påførte kremen, med mild såpe og vann.

Bruk Aldara krem 3 ganger ukentlig. For eksempel kan du bruke kremen mandag, onsdag og fredag. Én pose inneholder nok krem til å dekke et areal på 25 cm<sup>2</sup>. Fortsett behandlingen i fire uker. Fire uker etter at denne første behandlingen er ferdig, vil legen din evaluere huden. Hvis ikke alle lesjonene er borte, kan det være nødvendig med ytterligere fire ukers behandling.

#### **Dersom du tar for mye Aldara:**

Hvis du smører for mye krem på, må du vaske av overskuddet med mild såpe og vann. Når eventuelle hudreaksjoner er borte kan du fortsette med behandlingen.

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonssentralen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

#### **Dersom du har glemt å ta Aldara:**

Hvis du glemmer en dose, ta neste når du husker det og fortsett din vanlige dosering. Ikke påfør kremen mer enn én gang i løpet av et døgn.

Spør legen din eller apoteket hvis du har ytterligere spørsmål om bruken av dette produktet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Frekvensen av bivirkninger klassifiseres på følgende måte:

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 pasienter)

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos færre enn 1 av 10 pasienter)

Uvanlige bivirkninger (kan oppstå hos færre enn 1 av 100 pasienter)

Sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos færre enn 1 av 1000 pasienter)

Svært sjeldne bivirkninger ( kan oppstå hos færre enn 1 av 10.000 pasienter)

Som alle legemidler kan dette legemidlet gi bivirkninger, men ikke alle får det.

Du bør underrette din lege eller apotek dersom du ikke føler deg vel ved bruk av Aldara.

Noen pasienter har opplevd en endring av hudfargen (pigmentforandring) i området hvor Aldara kremen har vært påført. Vanligvis forsvinner disse endringene over tid, men hos enkelte kan de bli permanente.

Om du får kraftige hudbivirkninger ved Aldara bruk skal du ikke påføre mer krem, men vaske området og kontakte lege.

Hos noen individer er det sett en reduksjon av blodverdier. En reduksjon av blodverdier kan gjøre deg mer mottakelig for infeksjoner, skader og tretthet. Hvis du merker noen av disse symptomene, ta kontakt med din lege.

Alvorlige hudreaksjoner er sjeldne. Hvis du får hudlesjoner eller flekker i huden som starter som små røde områder og utvikler seg til skiver, muligvis med symptomer som kløe, feber, generell sykdomsfølelse, leddsmarter, synsforstyrrelser, svie, smertefulle eller kløende øyne og munnsår, avbryt behandlingen med Aldara krem og ta umiddelbar kontakt med din lege.

Et lite antall pasienter har hatt noe hårtap på behandlingsstedet eller i omgivelsene.

- Hvis du blir behandlet for genitale vorter:

Mange av Aldara kremens uønskede effekter skyldes den lokale virkning på huden.

**Svært vanlige** bivirkninger omfatter: Rødhet (61 % av pasientene), hudflassing (30 % av pasientene), og hevelse. Hardhet under huden, små åpne sår, skorpedannelse under tilhelning og små blærer under huden kan også forekomme. Kløe (32 % av pasientene), svie (26 % av pasientene) og evt. smerte kan forekomme i det behandlede området (8 % av pasientene). De fleste av disse reaksjonene er milde, og huden vil bli normal igjen ca.2 uker etter avsluttet behandling.

**Vanlige** bivirkninger: Noen pasienter (4 % eller færre) har opplevd hodepine, feber og influensalignende symptomer ledd- og muskelsmerter; livmorprolaps; samleiesmerter hos kvinner; ereksjonsproblemer; økt svetting; sykdomsfølelse; mage-tarmsymptomer; øresus; rødming; tretthet; svimmelhet; migrene; stikking; insomni; depresjon; tap av matlyst; hovne kjertler; bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (f.eks. munnsår); vaginal infeksjon inkludert trøske (candida albicans); hoste og forkjølelser med sår hals.

**Svært sjeldne** alvorlige og smertefulle reaksjoner har forekommet, spesielt når det er brukt mer krem enn det som er anbefalt. Smertefulle hudreaksjoner ved skjedeåpningen har i svært sjeldne tilfeller hos noen kvinner medført problemer med vannlatingen. Hvis dette skjer, bør du søke lege umiddelbart.

- Hvis du blir behandlet for basalcellekarsinomer:

Mange av Aldara kremens uønskede effekter skyldes den lokale virkning på huden. Lokale hudreaksjoner kan være et tegn på at legemidlet virker slik det er ment.

**Svært vanlige:** Lett kløe på den behandlede huden.

**Vanlige** effekter er: stikking, hevelser i huden, smerte, svie, irritasjon, blødning, rødhet eller utslett. Hvis huden blir svært irritert under behandlingen, kontakt din lege. Han/hun kan råde deg til å stanse bruken av Aldara krem i noen dager (f.eks. ha et kort opphold fra behandlingen). Hvis det er puss (materie) eller annet som antyder infeksjon, ta det opp med din lege. Foruten hudreaksjoner ser man hovne kjertler og ryggmerter.

**Mindre vanlige** er at enkelte pasienter opplever forandringer på påføringsstedet (væsking, inflammasjon, hevelser, avskalling, hudskader, blemmer,) eller irritabilitet, sykdomsfølelse, munntørhet, influensa-lignende symptomer og tretthet.

- Hvis du får behandling mot aktinisk keratose

Mange av de uønskede bivirkningene av Aldara krem skyldes den lokale virkningen på huden. Lokale hudreaksjoner kan være et tegn på at legemidlet virker slik det er ment.

**Svært vanlig:** Lett kløe på den behandlede huden.

**Vanlige** effekter er: smerte, svie, irritasjon, eller rød hud.

Snakk med legen hvis hudreaksjonen blir for ubehagelig under behandlingen. Legen kan råde deg til å slutte å bruke Aldara krem i noen dager (f.eks. gjøre en kort pause i behandlingen). Ta det opp med legen din hvis du har puss (materie) eller annet som tyder på infeksjon. Foruten hudreaksjoner er andre vanlige effekter blant annet hodepine, anoreksi, kvalme, muskelsmerter, leddsmerter og tretthet.

**Mindre vanlige:** Noen pasienter opplever forandringer på behandlingsstedet (blødninger, inflammasjon, væsking, ømhet, hevelser, små hovne områder på huden, stikking, skorpe-, arr- eller sår dannelse eller en følelse av varme eller ubehag), eller inflammasjon av neselshinnen, tett nese, influensa eller influensalignende symptomer, øyeirritasjon, hovne øyelokk, halssmerter, diaré, aktinisk keratose, rød hud, hovent ansikt, sår, smerter i ekstremitetene, feber, svakhet eller skjelving.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Aldara

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og posen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Åpnede engangsposer skal ikke brukes om igjen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Aldara krem

- Virkestoff er imiquimod. 100 mg krem inneholder 5 mg imiquimod. Hver pose inneholder 250 mg krem.
- Andre hjelpestoffer er isostearinsyre, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, myk hvit parafin, polysorbat 60, sorbitanstearat, glyserol, metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat, xantangummi, rensert vann (se også punkt 2 «Aldara krem inneholder metylhydroksybenzoat, propylhydroksybenzoat, cetylalkohol, stearylalkohol og benzylalkohol»

### Hvordan Aldara krem ser ut og innholdet i pakningen

- Hver pose Aldara krem 5 % inneholder 250 mg av en hvit til blekgul krem.
- Hver eske inneholder 12 eller 24 engangsposer i polyester/aluminiumfolie. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Meda AB  
Pipers väg 2  
170 73 Solna  
Sverige

#### Tilvirker:

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

MEDA Pharma s.r.o.  
Kodaňská 1441 / 46  
100 10 Praha 10  
Tel: +420 222 004 400

**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  
Liivalaia 13/15  
11018 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**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**

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

**Portugal**

BGP Products, Unipessoal, Lda.  
Av. D. João II,  
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4  
1990-095 Lisboa  
Tel: +351 214 127 200



**France**

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

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Reprezentanța Romania  
Calea Floreasca nr. 169A  
Floreasca Business Park  
014459 București  
Tel.: +40372 579 000

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

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

**Slovenská republika**

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

**Ísland**

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

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

Mylan Products Ltd.  
Station Close  
Potters Bar  
Hertfordshire  
EN6 1TL  
Tel: +44 1707 853000

**Latvija**

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

**Lietuva**

Meda Pharma SIA  
Žalgirio str. 92, #2  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52059367

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.