

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aldara crème 5%

## **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:

methylhydroxybenzoaat (E218)

propylhydroxybenzoaat (E216)

cetylalcohol

stearylalcohol

Voor een 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. De maximum aanbevolen behandelduur is 8 weken.

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 de behandelde laesie(s) onvolledige respons vertonen bij follow-up onderzoek 4-8 weken na de tweede behandelperiode, dient een andere therapie te worden toegepast (zie rubriek 4.4).

#### 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 pediatrische 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 cm<sup>2</sup>. 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 behandelpplaats 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 behandelpplaats 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 het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en bijzondere 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), propylhydroxybenzoaat (E216), cetylalcohol en stearylalcohol kunnen allergische reacties 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.

Aangezien er op dit moment geen gegevens beschikbaar zijn over langetermijn clearance rates van langer dan 36 maanden na de behandeling, dienen er andere behandelwijzen overwogen te worden voor superficieel basaalcelcarcinoom.

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 cm<sup>2</sup>) 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 klaringsnelheid 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.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over herhaalde behandeling van actinische keratose die is verdwenen na een of twee behandelcycli en vervolgens weer verschijnt en zodanige behandeling wordt daarom niet aanbevolen.

Gegevens uit een open-label klinisch onderzoek suggereren dat patiënten met meer dan 8 AK laesies een lagere volledige klaringsnelheid 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 Zwangerschap en borstvoeding**

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.

Aangezien er geen meetbare hoeveelheden (>5 ng/ml) gedetecteerd worden in serum na enkelvoudige en multiële 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**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. In het licht van de ongewenste effecten vermeld in rubriek 4.8, is het onwaarschijnlijk dat de behandeling enig effect zou hebben 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.

	<b>Uitwendige genitale wratten (3x wk/16wkn) N = 2292</b>	<b>Superficieel basaalcel- carcinoom (5x/wk, 6 wkn) N = 185</b>	<b>Actinische keratose (3x/wk, 4 of 8 wkn) N=252</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen:</b>			
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
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
Lymfadenopathie	Soms	Vaak	Soms
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			
Anorexia	Soms		Vaak
<b>Psychische stoornissen:</b>			
Slapeloosheid	Soms		
Depressie	Soms		Soms
Prikkelbaarheid		Soms	
<b>Zenuwstelselaandoeningen:</b>			
Hoofdpijn	Vaak		Vaak
Paresthesie	Soms		
Duizeligheid	Soms		
Migraine	Soms		
Slaperigheid	Soms		
<b>Oogaandoeningen:</b>			
Bindvliesirritatie			Soms
Ooglid-oedeem			Soms
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:</b>			
Tinnitus	Soms		
<b>Bloedvataandoeningen:</b>			
Blozen	Soms		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</b>			
Faryngitis	Soms		
Rhinitis	Soms		
Neuscongestie			Soms
Faryngo-laryngeale pijn			Soms
<b>Maagdarmstelselaandoeningen:</b>			
Misselijkheid	Vaak	Soms	Vaak
Buikpijn	Soms		
Diarree	Soms		Soms
Braken	Soms		
Aandoening van het rectum	Soms		
Tenesmus van het rectum	Soms		
Droge mond		Soms	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen:</b>			
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
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</b>			
Sierpijn	Vaak		Vaak
Artralgie	Soms		Vaak
Rugpijn	Soms	Vaak	
Pijn in ledematen			Soms
<b>Nier- en urinewegaandoeningen:</b>			
Dysurie	Soms		
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:</b>			
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		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</b>			
Pruritus van de aanbrengrplaats	Zeet vaak	Zeet vaak	Zeet vaak
Pijn op de aanbrengrplaats	Zeet vaak	Vaak	Vaak
Branderig gevoel op de aanbrengrplaats	Vaak	Vaak	Vaak
Irritatie van de aanbrengrplaats	Vaak	Vaak	Vaak
Erytheem op de aanbrengrplaats		Vaak	Vaak
Reactie op de aanbrengrplaats			Vaak
Bloeding op de aanbrengrplaats		Vaak	Soms
Papels op de aanbrengrplaats		Vaak	Soms
Paresthesie op de aanbrengrplaats		Vaak	Soms
Uitslag op de aanbrengrplaats		Vaak	
Vermoeidheid	Vaak		Vaak
Koorts	Soms		Soms
Griepachtige ziekte	Soms	Soms	
Pijn	Soms		
Asthenie	Soms		Soms
Malaise	Soms		
Stijfheid	Soms		Soms
Dermatitis op de aanbrengrplaats			Soms
Afscheiding op de aanbrengrplaats		Soms	Soms
Hyperesthesie op de aanbrengrplaats			Soms
Ontsteking van de aanbrengrplaats		Soms	
Oedeem op de aanbrengrplaats		Soms	Soms
Korstvorming op de aanbrengrplaats		Soms	Soms
Litteken op de aanbrengrplaats			Soms
Huidafbraak op de aanbrengrplaats		Soms	
Oedeem op de aanbrengrplaats		Soms	Soms
Ulcus op de aanbrengrplaats			Soms
Vesiculae op de aanbrengrplaats		Soms	Soms
Warmte op de aanbrengrplaats			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 aanbrengplaats 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 aanbrengplaats (14%) en een branderig gevoel op de aanbrengplaats (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.

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.

## **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 : chemotherapeuticum 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 cm<sup>2</sup> 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 vier jaar uit een langetermijn open-label, niet-gecontroleerd onderzoek wijzen erop dat een geschatte 79,3% [95% betrouwbaarheidsinterval (73,7%, 84,9%)] van alle patiënten die oorspronkelijk een behandeling kregen, klinisch klaarden en letselvrij bleven na 48 maanden. Gegevens over de recidieven later dan 48 maanden zijn nog niet beschikbaar.

### 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 cm<sup>2</sup> 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). De progressie tot plaveiselcelcarcinoom (SCC) werd gemeld bij 1,6% (2/128 patiënten).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over recidief- en progressie langer dan 1 jaar na behandeling.

### 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 [ $C^{14}$ ] 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 topicale applicaties. De gegevens van de systemische blootstelling lieten zien dat de mate van absorptie van imiquimod na topicale 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 teratogeniciteit.

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 (E218)  
propylhydroxybenzoaat (E216)  
xanthaangom  
gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring**

Niet bewaren boven 25°C.

Eenmaal geopende sachets mogen niet opnieuw worden gebruikt.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Dozen met 12 polyester/aluminiumfolie sachets voor eenmalig gebruik bevattende 250 mg imiquimod crème.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Meda AB  
Pipers väg 2  
170 73 Solna  
Zweden

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

EU/1/98/080/001

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

Datum van de eerste vergunning: 18/09/1998

Datum van laatste herziening:: 18/09/2003

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## **BIJLAGE II**

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE  
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING**

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte en import in de Europese Economische Ruimte

3M Healthcare Limited, Derby Road, Loughborough, Leicester, LE11 5SF, Verenigd Koninkrijk.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL**

Aldara crème 5%  
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.

### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees de bijsluiter vóór gebruik.  
Voor cutaan gebruik

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

### **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**

Niet bewaren boven 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**

Meda AB  
Box 906  
170 09 Solna  
Zweden

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

EU/1/98/080/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot/Partijnummer

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

Niet van toepassing

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Aldara

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

**TEKST OP DE SACHET**

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

Aldara crème 5%  
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 GEBRUIK(ST)ER

### Aldara 5 % crème Imiquimod

#### Lees deze bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven, geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als hun symptomen dezelfde zijn als bij u.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### In deze bijsluiter:

1. Wat is Aldara crème en waarvoor wordt het gebruikt.
2. Wat u moet weten voordat u Aldara crème gebruikt.
3. Hoe wordt Aldara crème gebruikt.
4. Mogelijke bijwerkingen.
5. Hoe bewaart u Aldara crème.
6. Aanvullende informatie.

## 1. WAT IS ALDARA CRÈME EN WAARVOOR WORDT HET 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 plekken 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. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ALDARA CRÈME GEBRUIKT

#### Gebruik Aldara crème niet:

- Als u allergisch bent voor imiquimod (het werkzame bestanddeel) of voor één van de andere bestanddelen van Aldara crème.

### **Pas goed op met Aldara crème:**

- o 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.
- o Informeer uw arts wanneer u lijdt aan stoornissen van het immuunsysteem.
- o Gebruik Aldara crème pas als het te behandelen gebied genezen is na een eerdere behandeling met geneesmiddelen of een chirurgische ingreep.
- o Vermijd contact met de ogen, lippen en neusgaten. Bij contact per ongeluk, verwijder de crème door af te spoelen met water.
- o Breng de crème niet inwendig aan.
- o Gebruik niet meer crème dan uw arts heeft aanbevolen.
- o Bedek de behandelde zone niet met pleisters of ander verband nadat u de Aldara crème heeft aangebracht.
- o 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.
- o Vertel het uw arts wanneer u een afwijkende bloedsuitslag 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.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen:**

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden hebt gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

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.

U dient uw arts op de hoogte te stellen als u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. 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.

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Aldara crème:**

Methylhydroxybenzoaat (E218) en propylhydroxybenzoaat (E216) kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd). Cetyl en stearylalcohol kunnen lokale huidreacties veroorzaken (b.v. dermatitis).

## **3. HOE WORDT ALDARA CRÈME GEBRUIKT**

Volg bij het gebruik van Aldara crème nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel 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 cm<sup>2</sup> te bedekken.

Mannen met wratten onder de voorhuid moeten deze dagelijks terugtrekken en het hele gebied wassen (zie paragraaf 2 “Wat u moet weten voordat u Aldara crème gebruikt”)

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 achtereenvolgens 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 cm<sup>2</sup> 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 nog een behandeling van vier weken nodig.

#### **Wat u moet doen als u meer Aldara crème heeft gebruikt dan u zou mogen**

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.

#### **Wat u moet doen als u Aldara crème vergeet 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.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan 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 alle geneesmiddelen kan Aldara crème bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

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.

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 één van de bijwerkingen ernstig wordt of als u bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

- 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 **zeer 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.

## 5. HOE BEWAART U ALDARA CRÈME

Houd buiten het bereik en het zicht van kinderen.

Niet bewaren boven 25°C.

Niet gebruiken na de uiterste op de verpakking vermelde gebruiksdatum.

Eenmaal geopende sachets mogen niet opnieuw gebruikt worden.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker om de niet-gebruikte medicijnen weg te gooien. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Aldara crème

- De werkzame stof is imiquimod. Elk sachet bevat 250 mg crème (100 mg crème bevat 5 mg imiquimod).
- De andere bestanddelen zijn isostearinezuur, benzylalcohol, cetylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polysorbaat 60, sorbitansteearaat, glycerol, methylhydroxybenzoesaat (E218), propylhydroxybenzoesaat (E216), xanthaangom, gezuiverd water.

### Hoe ziet Aldara crème er uit en wat is de inhoud van de verpakking

- Elke sachet Aldara crème 5% bevat 250 mg van een witte tot lichtgele crème.
- Elke doos bevat 12 polyester/aluminiumfolie sachets voor eenmalig gebruik.

## HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:

Meda AB  
Box 906  
170 09 Solna  
Zweden

## FABRIKANT:

**3M Health Care Limited**  
Derby Road  
Loughborough  
Leicestershire LE11 5SF  
Verenigd Koninkrijk

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**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

Meda Pharma S.A./N.V.  
Chaussée de la Hulpe 166  
Terhulpesteenweg  
B-1170 Brussels  
Belgique / Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5 04 08 11

### **България**

Екофарм ЕООД  
Бул. Черни връх 14; бл.3.  
1421 София  
Тел.: + 359 2 950 44 10

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

MEDA Pharma s.r.o.  
Záhřebská 577 / 33  
120 00 Praha 2  
Tel: +420 222 514 950

### **Malta**

Joseph Cassar Ltd.  
48 Mill Street  
Qormi  
Qrm 03  
Tel: +356 21 470090

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

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

### **Norge**

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

### **Eesti**

MediNet International Ltd.  
Narva mnt. 11D  
EE10151 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

### **Österreich**

MEDA Pharma GmbH  
Liesinger Flur-Gasse 2c  
1230 Wien  
Tel: + 43 (0)1 86 390 0

### **Ελλάδα**

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

### **Polska**

Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.  
Al. Jana Pawla II/15  
00-828 Warszawa  
Tel: +48 22 697 7100

### **España**

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

### **Portugal**

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

### **France**

MEDA Pharma  
25 Bd de l'Amiral Bruix  
F-75016 PARIS  
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

### **România**

SODIMED SRL  
B-dul Timișoara, nr. 100G, sector 6  
București  
Tel.: + 40 (0) 21 408 63 34

### **Ireland**

Meda Pharma  
Office 10

### **Slovenija**

Veldos d.o.o.  
Germova 3

Dunboyne Business Park  
Dunboyne  
Co Meath  
Tel: +353 1 802 66 24

**Ísland**

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

**Italia**

Meda Pharma S.p.A.  
Viale Brenta, 18  
20139 Milano  
Tel: +39 02 57 416 1

**Κύπρος**

Χρ.Γ. Παπαλοΐζου Λτδ  
Λεωφ. Ακροπόλεως 25,  
2006 Λευκωσία  
Τηλ. +357 22 49 03 05

**Latvija**

MediNet International Ltd.  
Ojāra Vācieša iela 13  
LV-1004 Rīga  
Tāl: +371 7 805 140

**Lietuva**

MediNet International Ltd.  
Laisvės pr. 75  
06144 Vilnius  
Tel: +370 52 688 490

8000 Novo Mesto  
Tel: +386 (0)7 33 80 420

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Meda Oy  
Lemminkäisenkatu 32/  
Lemminkäinengatan 32  
FIN-20520 Turku/Åbo  
Puh/Tel: +358 2 2849900

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**