

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aldara® 5% Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) 2,0 mg/g Creme

Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216) 0,2 mg/g Creme

Cetylalkohol (Ph. Eur.) 22,0 mg/g Creme

Stearylalkohol (Ph. Eur.) 31,0 mg/g Creme

Benzylalkohol 20,0 mg/g Creme

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiß bis leicht gelbliche Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von:

- Äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (Condylomata acuminata) bei Erwachsenen
- Kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC) bei Erwachsenen
- Klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (AKs) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Äußerliche Feigwarzen bei Erwachsenen:

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

Bzgl. der applizierten Menge siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung

Superfizielles Basalzellkarzinom bei Erwachsenen:

Imiquimod ist 6 Wochen lang fünfmal wöchentlich (z. B. montags bis freitags) vor dem Zubettgehen aufzutragen und ca. 8 Stunden lang auf der Haut zu belassen.

Bzgl. der applizierten Menge siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung

Aktinische Keratose bei Erwachsenen:

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

Die empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels.

Eine Unterbrechung im oben beschriebenen Behandlungsablauf sollte erwogen werden, wenn intensive lokale Entzündungsreaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.4) oder wenn im Behandlungsbereich eine Infektion beobachtet wird. Im Fall einer Infektion im Behandlungsbereich sollten geeignete weitere Maßnahmen ergriffen werden.

Kein Behandlungszeitraum sollte aufgrund solcher Behandlungspausen oder wegen vergessener Cremeanwendungen über 4 Wochen hinaus ausgedehnt werden.

Wenn im Behandlungsbereich keine vollständige Abheilung aller Läsionen bei der Kontroll-Untersuchung rund 8 Wochen nach dem letzten 4-wöchigen Behandlungszeitraum festgestellt wird, kann eine weitere 4-wöchige Behandlung mit Aldara Creme in Erwägung gezogen werden.

Eine andere Behandlung wird empfohlen, wenn die behandelte(n) Läsion(en) unzureichendes Ansprechen auf Aldara zeigt bzw. zeigen.

Aktinische Keratose Läsionen, welche nach einem oder zwei 4-wöchigen Behandlungszeiträumen abgeheilt waren, später aber wieder auftreten, können erneut, nach einer mindestens 12-wöchigen Behandlungspause, mit einem oder zwei weiteren 4-wöchigen Behandlungszeiträumen von Aldara Creme behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Für alle Anwendungsbereiche geltende Informationen:

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor zur Anwendung von Imiquimod bei Kindern und Jugendlichen in den zugelassenen Indikationen.

Bei Kindern mit Molluscum Contagiosum soll Aldara nicht angewendet werden wegen mangelnder Wirksamkeit in dieser Indikation (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Äußerliche Feigwarzen:

Imiquimod-Creme ist in einer dünnen Schicht aufzutragen und in den gereinigten, mit Feigwarzen infizierten Hautbereich einzureiben, bis die Creme vollständig eingezogen ist. Nur auf die befallenen Bereiche auftragen und das Auftragen auf Innenflächen vermeiden. Imiquimod-Creme wird vor dem Zubettgehen aufgetragen. Während der 6- bis 10-stündigen Einwirkzeit soll auf Duschen oder Baden

verzichtet werden. Nach der Einwirkzeit muss die Imiquimod-Creme unbedingt mit einer milden Seife und Wasser abgewaschen werden. Das Auftragen einer zu großen Menge an Creme auf die Haut oder eine zu lange Verweildauer auf der Haut kann zu schweren Reaktionen an der Anwendungsstelle führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8. und 4.9.) Ein Beutel zum Einmalgebrauch reicht aus, um einen mit Feigwarzen infizierten Bereich von 20 cm² zu behandeln. Einmal geöffnete Beutel sollten nicht wieder verwendet werden.

Vor und nach dem Auftragen der Creme sind die Hände gründlich zu waschen.

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

Superfizielles Basalzellkarzinom:

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

Einmal geöffnete Beutel sollten nicht wieder verwendet werden. Vor und nach dem Auftragen der Creme sind die Hände gründlich zu waschen.

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

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

Aktinische Keratose:

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Äußere Feigwarzen, superfizielles Basalzellkarzinom und aktinische Keratose:

Kontakt mit Augen, Lippen und Nasenschleimhaut vermeiden

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

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

Bei organtransplantierten Patienten (siehe Abschnitt 4.5) sollte Imiquimod Creme mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte bei diesen Patienten eine Abwägung erfolgen zwischen dem Nutzen einer Behandlung mit Imiquimod und dem mit einer möglichen Organabstoßung oder Graft-versus-host-Reaktion verbundenen Risiko.

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

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

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

In seltenen Fällen kann nach nur wenigen Anwendungen von Imiquimod Creme eine heftige nässende oder erosive lokale Entzündungsreaktion der Haut auftreten.

Diese lokalen Entzündungsreaktionen können begleitet oder auch eingeleitet werden durch grippeähnliche Symptome einschließlich Unwohlsein, Fieber, Übelkeit, Muskelschmerzen und Schüttelfrost. Eine Unterbrechung der Therapie sollte erwogen werden.

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

Äußerliche Feigwarzen:

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

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

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

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

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

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

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

Superfizielles Basalzellkarzinom:

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

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

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

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

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

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

Die behandelte Hautoberfläche sollte vor Sonneneinwirkung geschützt werden.

Aktinische Keratose

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

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

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

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

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

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

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

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

Informationen zur erneuten Behandlung von Aktinischen Keratose Läsionen, die nach einem oder zwei Behandlungszeiträumen abgeheilt waren, später aber wieder auftreten, werden in den Abschnitten 4.2 und 5.1 gegeben.

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

Die behandelte Hautoberfläche sollte vor Sonnenstrahlen geschützt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a) Allgemeine Beschreibung:

Äußerliche Feigwarzen:

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

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

Superfizielles Basalzellkarzinom:

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

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

Aktinische Keratose

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

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

b) Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen:

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

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

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

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

c) Häufig auftretende Nebenwirkungen:

Äußere Feigwarzen:

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

In diesen Studien wurde auch über das Auftreten von Hautreaktionen, hauptsächlich Erythemen (44%), außerhalb des Applikationsorts berichtet. Diese Reaktionen traten in Bereichen ohne Infektion mit Feigwarzen auf, die möglicherweise mit Imiquimod-Creme in Kontakt gelangten. Die meisten

Hautreaktionen waren leichten bis mittleren Schweregrades und verschwanden innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung. Allerdings waren diese Reaktionen in manchen Fällen schwerwiegender, so dass eine Behandlung erforderlich war und/oder eine vorübergehende körperliche Beeinträchtigung vorlag. In sehr seltenen Fällen führten stärkere Reaktionen am Ausgang der Harnröhre bei Frauen zu schmerzhafter Blasenentleerung (siehe Abschnitt 4.4).

Superfizielles Basalzellkarzinom:

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

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

Aktinische Keratose

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

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

d) Nebenwirkungen bei allen Anwendungsgebieten:

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

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

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

Es gab vereinzelte Berichte über eine Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen.

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

e) Kinder und Jugendliche:

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei topischer Applikation ist eine systemische Überdosierung von Imiquimod-Creme aufgrund der minimalen perkutanen Resorption unwahrscheinlich. In Studien an Kaninchen lag die letale dermale Dosis bei über 5 g/kg KG. Eine kontinuierliche dermale Überdosierung mit Imiquimod-Creme könnte zu schweren lokalen Hautreaktionen führen.

Die versehentliche einmalige orale Aufnahme von 200 mg Imiquimod, was dem Inhalt von ungefähr 16 Beuteln entspricht, könnte zu Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Myalgien und Fieber führen. Die klinisch schwerwiegendste Nebenwirkung, die nach mehreren oralen Dosen von ≥ 200 mg auftrat, bestand in Hypotonie, die sich nach oraler oder intravenöser Flüssigkeitsgabe normalisierte.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Äußerliche Feigwarzen:

Klinische Wirksamkeit

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

Bei 60% der insgesamt 119 mit Imiquimod therapierten Patientinnen heilten die Feigwarzen vollständig ab; dieses war bei 20% der 105 mit Placebo therapierten Patientinnen der Fall (95% CI: 20% bis 61%, $p < 0.001$). Bei den Patientinnen, bei denen die Feigwarzen vollständig abheilten, war die mediane Dauer bis zur Heilung 8 Wochen.

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

Superfizielles Basalzellkarzinom:

Klinische Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von Imiquimod bei fünfmaliger Anwendung pro Woche über 6 Wochen wurde in zwei doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Zieltumore waren histologisch bestätigte einzelne primäre superfizielle Basalzellkarzinome mit einer Mindestgröße von 0.5 cm² und einem maximalen Durchmesser von 2 cm. Tumore, die sich innerhalb einer Entfernung von 1 cm von den Augen, der Nase, dem Mund, den Ohren oder dem Haaransatz befanden, wurden ausgeschlossen.

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

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

Aktinische Keratose:

Klinische Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von Imiquimod bei dreimal wöchentlicher Anwendung in einem oder zwei Behandlungszeiträumen von 4 Wochen, unterbrochen durch einen vierwöchigen, behandlungsfreien Zeitraum, wurde in zwei doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Patienten hatten klinisch typische, sichtbare, diskrete, nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe AK-Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden 25 cm² großen Behandlungsareals auf der unbehaarten Kopfhaut oder im Gesicht. Vier bis acht AK-Läsionen wurden behandelt. Die Rate vollständiger Abheilung (Imiquimod minus Placebo) für beide Studien zusammen betrug 46.1 % (CI 39.0%, 53.1%).

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

Zwei offene, randomisierte, kontrollierte klinische Studien verglichen die Langzeitwirkungen von Imiquimod mit denen von topischem Diclofenac bei Patienten mit Aktinischer Keratose in Bezug auf das Risiko der Progression zu *in-situ* oder invasivem Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma, SCC). Die Behandlungen erfolgten wie offiziell empfohlen. Wenn im Behandlungsbereich keine vollständige Abheilung aller Läsionen festgestellt wurde, konnten weitere Behandlungszyklen begonnen werden. Alle Patienten wurden bis zum Abbruch oder bis zu 3 Jahre nach der

Randomisierung nachverfolgt. Die folgenden Ergebnisse stammen aus einer Meta-Analyse der beiden Studien.

Insgesamt wurden 482 Patienten eingeschlossen, 481 Patienten erhielten Studienbehandlung, von diesen wurden 243 Patienten mit Imiquimod und 238 mit topischem Diclofenac behandelt. Das behandelte AK-Feld lag auf der kahl werdenden Kopfhaut oder im Gesicht, hatte in beiden Gruppen eine zusammenhängende Fläche von rund 40 cm² und zeigte zu Behandlungsbeginn im Median sieben klinisch typische AK Läsionen. Klinische Erfahrungen liegen von 90 Patienten vor die drei oder mehr Imiquimod-Behandlungszeiträume von zweimal 4 Wochen erhielten und von 80 Patienten die 5 oder mehr einmalige 4-wöchige Imiquimod-Behandlungen im Rahmen der 3-jährigen Studiendauer erhielten.

Beim primären Endpunkt, der histologischen Progression, zeigten insgesamt 13 von 242 Patienten (5,4 %) der Imiquimod-Gruppe und 26 von 237 Patienten (11,0 %) der Diclofenac-Gruppe innerhalb von 3 Jahren eine histologische Progression zu in situ oder invasivem SCC, eine Differenz von -5,6 % (95 % KI: -10,7 % bis -0,7 %). Dabei zeigten 4 von 242 Patienten (1,7 %) der Imiquimod-Gruppe und 7 von 237 Patienten (3,0 %) der Diclofenac-Gruppe innerhalb der 3-jährigen Studiendauer eine histologische Progression zu invasivem SCC.

Insgesamt 126 von 242 mit Imiquimod behandelten Patienten (52,1 %) und 84 von 237 mit topischem Diclofenac behandelten Patienten (35,4 %) zeigten eine vollständige klinische Abheilung im behandelten AK-Feld zur Woche 20 (d.h. rund 8 Wochen nach Ende des ersten Behandlungszeitraumes); die Differenz betrug 16,6 % (95 % KI: 7,7 % zu 25,1 %). Bei Patienten mit vollständiger klinischer Abheilung im behandelten AK-Feld wurde das Wiederauftreten von Läsionen untersucht. In diesen Studien wurde ein Patient als rückfällig gezählt, wenn wenigstens eine AK Läsion im zuvor komplett abgeheilten Feld beobachtet wurde, wobei es keine Rolle spielte, ob es sich um das Wiederauftreten einer alten Läsion oder um eine neue Läsion handelte. Das Risiko für ein Wiederauftreten von Läsionen im Behandlungsfeld (wie zuvor definiert) bis zum Monat 12 betrug für die Imiquimod-Behandlung 39,7 % (50 von 126 Patienten), verglichen mit 50,0 % (42 von 84 Patienten) für die topische Diclofenac-Behandlung, eine Differenz von -10,3 % (95 % KI: -23,6 % bis 3,3 %). Bis zum Monat 36 betrug das entsprechende Risiko 66,7 % (84 von 126 Patienten) für die Imiquimod-Behandlung gegenüber 73,8 % (62 von 84 Patienten) für die topische Diclofenac-Behandlung, eine Differenz von -7,1 % (95 % KI: -19,0 % bis 5,7 %).

Ein Patient mit wiederauftretenden Läsionen (wie oben definiert) im zuvor vollständig abgeheilten Behandlungsfeld hatte eine 80 %ige Chance auf erneute vollständige Abheilung nach weiteren Imiquimod-Behandlungszeiträumen verglichen mit einer 50 %igen Chance nach weiteren Diclofenac-Behandlungen.

Kinder und Jugendliche

Die zugelassenen Indikationen Äußerliche Feigwarzen, Aktinische Keratose und Superfiziell Basalzellkarzinom treten bei paediatrischen Patienten in der Regel nicht auf und wurden daher nicht untersucht.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Äußerliche Feigwarzen, superfizielles Basalzellkarzinom und aktinische Keratose:

Weniger als 0,9% einer topisch applizierten Einzeldosis von radioaktiv markiertem Imiquimod wurde über die Haut von Probanden resorbiert. Die geringe Wirkstoffmenge, die in den systemischen Kreislauf gelangte, wurde rasch wieder über Urin und Fäzes in einem durchschnittlichen Verhältnis

von 3 : 1 ausgeschieden. Im Serum waren nach topisch applizierten Einzel- oder Mehrfachdosen keine quantifizierbaren Konzentrationen (>5 ng/ml) des Wirkstoffs nachweisbar.

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

Imiquimod-Creme führte bei keiner der Dosen zu einer stärkeren Tumorentwicklung im Vergleich zur Placebo-Creme-Gruppe.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatriis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/080/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. September 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 3. September 2008

10. STAND DER INFORMATION
Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig

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

® Aldara ist eine eingetragene Marke der Meda AB