

## **ANNEXE I**

### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Aldara 5 % crème

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque sachet contient 12,5 mg d'imiquimod dans 250 mg de crème (5 %).

100 mg de crème contiennent 5 mg d'imiquimod.

Excipients avec des effets connus :

hydroxybenzoate de méthyle (E 218) 2.0 mg/g de crème

hydroxybenzoate de propyle (E 216) 0.2 mg/g de crème

alcool cétylique 22.0 mg/g de crème

alcool stéarylique 31.0 mg/g de crème

alcool benzylique 20.0 mg/g de crème

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Crème

Crème blanche à légèrement jaune.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Imiquimod crème est indiqué pour le traitement topique des :

- Verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) de l'adulte
- Petits carcinomes baso-cellulaires superficiels (CBCs) de l'adulte
- Kératoses actiniques cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu, chez l'adulte immunocompétent lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie et si les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### *Posologie*

La fréquence des applications et la durée du traitement par la crème imiquimod sont différentes pour chaque indication.

#### Verrues génitales externes de l'adulte :

La crème imiquimod doit être appliquée trois fois par semaine (par exemple : le lundi, le mercredi et le vendredi ; ou bien le mardi, le jeudi et le samedi) avant l'heure normale du coucher et doit rester au contact de la peau pendant 6 à 10 heures. Le traitement par la crème imiquimod doit être poursuivi

jusqu'à disparition des verrues génitales ou périanales visibles ou pendant une durée maximale de 16 semaines par épisode de verrues.

Pour la quantité à appliquer voir rubrique 4.2 Mode d'administration.

#### Carcinome baso-cellulaire superficiel de l'adulte :

Appliquer la crème imiquimod pendant 6 semaines, 5 fois par semaine (par exemple, du lundi au vendredi), avant l'heure normale du coucher, et la laisser au contact de la peau pendant une huitaine d'heures.

Pour la quantité à appliquer voir 4.2 Mode d'administration.

#### Kératose actinique de l'adulte

Le traitement doit être initié et suivi par un médecin. La crème imiquimod doit être appliquée 3 fois par semaine (par exemple : lundi, mercredi et vendredi) pendant 4 semaines avant l'heure du coucher et rester en contact pendant une huitaine d'heures. Il convient d'appliquer une quantité suffisante de crème pour recouvrir toute la zone à traiter. La disparition de la kératose doit être évaluée 4 semaines après la période de traitement. Si des lésions persistent, le traitement doit être répété pendant quatre autres semaines.

La dose maximale recommandée est de un sachet.

Une interruption du traitement doit être envisagée si les réactions inflammatoires locales se développent (voir rubrique 4.4) ou si une infection est observée au site d'application. Dans ce dernier cas, il est nécessaire de prendre des mesures appropriées.

Même en cas d'oubli ou de périodes de repos le traitement ne doit pas être étendu au-delà de 4 semaines.

Si la zone traitée n'apparaît pas complètement guérie lors de l'examen de suivi à environ 8 semaines après le dernier traitement de 4 semaines, un traitement additionnel de 4 semaines par Aldara peut être envisagé.

Une autre thérapie est recommandée si la (les) lésion(s) traitée(s) montre(nt) une réponse insuffisante à Aldara.

Les lésions de kératose actinique guéries après une ou deux périodes de traitement et qui réapparaissent ultérieurement peuvent être retraitées avec la crème Aldara pendant une ou deux autres périodes de traitement après une période de repos d'au moins 12 semaines (voir rubrique 5.1).

#### Informations applicables à toutes les indications :

En cas d'oubli d'une administration, le patient devra appliquer la crème dès que possible puis continuer le rythme habituel d'applications. Cependant, il convient de ne pas appliquer la crème plus d'une fois par jour.

#### Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant n'est pas recommandée. Aucune donnée sur l'utilisation de l'imiquimod chez l'enfant et l'adolescent n'est disponible dans les indications approuvées. Aldara ne doit pas être utilisé chez les enfants présentant un molluscum contagiosum en raison de l'absence d'efficacité dans cette indication (voir rubrique 5.1).

## *Mode d'administration*

### Verrues génitales externes :

La crème imiquimod doit être appliquée en couche mince sur la zone atteinte, en massant jusqu'à pénétration de la crème. Limiter l'application aux régions atteintes en évitant toute application sur les surfaces internes. La crème imiquimod doit être appliquée avant l'heure normale du coucher. Durant les 6 à 10 heures de traitement, les bains et douches doivent être évités. Après cette période, il est indispensable d'enlever la crème imiquimod avec de l'eau et un savon doux. L'application d'une quantité excessive de crème ou un contact prolongé avec la peau peut provoquer une réaction locale sévère au site d'application (cf. rubriques 4.4, 4.8 et 4.9). Un sachet à usage unique suffit à recouvrir une zone de verrues de 20 cm<sup>2</sup>. Les sachets ne doivent pas être réutilisés une fois ouverts. Il est nécessaire de se laver soigneusement les mains avant et après l'application de la crème. Les hommes non circoncis traités pour des verrues sous préputiales doivent décalotter le gland et laver la région concernée quotidiennement (voir rubrique 4.4).

### Carcinome baso-cellulaire superficiel :

Avant d'appliquer la crème imiquimod, les patients doivent nettoyer la zone à traiter avec de l'eau et un savon doux et la sécher soigneusement. Il convient d'appliquer une quantité suffisante de crème pour recouvrir toute la zone à traiter plus une marge de peau de 1 cm tout autour de la tumeur. Masser pour faire pénétrer la crème dans la zone à traiter. La crème doit être appliquée avant l'heure normale du coucher et rester en contact avec la peau pendant une semaine d'heures. Il convient d'éviter les douches et les bains pendant cette période. Il est indispensable ensuite d'enlever la crème imiquimod avec de l'eau et un savon doux.

Les sachets ne doivent pas être réutilisés une fois ouverts. Il est nécessaire de bien se laver les mains avant et après l'application de la crème.

La réponse de la tumeur traitée à la crème imiquimod doit être évaluée 12 semaines après la fin du traitement. Si la réponse de la tumeur traitée est incomplète, un autre traitement doit être essayé (cf. rubrique 4.4).

Une période de repos de plusieurs jours peut être décidée (cf. rubrique 4.4) si la réaction cutanée locale à la crème imiquimod cause une gêne excessive au patient ou en cas d'une infection au site d'application. Dans ce dernier cas, il est nécessaire de prendre des mesures appropriées.

### Kératose actinique :

Avant d'appliquer la crème imiquimod, les patients doivent nettoyer la zone à traiter avec de l'eau et un savon doux et la sécher soigneusement. Il convient d'appliquer une quantité suffisante de crème pour recouvrir toute la zone à traiter. Masser pour faire pénétrer la crème dans la zone à traiter. La crème doit être appliquée avant l'heure normale du coucher et rester en contact avec la peau pendant une semaine d'heures. Il convient d'éviter les douches et les bains pendant cette période. Il est indispensable ensuite d'enlever la crème imiquimod avec de l'eau et un savon doux. Les sachets ne doivent pas être réutilisés une fois ouverts. Il est nécessaire de bien se laver les mains avant et après l'application de la crème.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients de la crème mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Verrues génitales externes, carcinome baso-cellulaire superficiel et kératose actinique :

Eviter tout contact avec les yeux, les lèvres et les narines.

La crème imiquimod est susceptible d'exacerber les affections cutanées inflammatoires.

La crème imiquimod doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une maladie auto-immune (cf. rubrique 4.5). Le rapport bénéfice risque du traitement par imiquimod doit être évalué chez ces patients au regard du risque d'aggravation de leur condition autoimmunitaire.

La crème imiquimod doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une transplantation d'organe (cf. rubrique 4.5). Le rapport bénéfice risque du traitement par imiquimod doit être évalué chez ces patients au regard de la possibilité de risque de rejet de greffe ou d'une réaction du greffon contre l'hôte.

L'emploi de la crème imiquimod est déconseillé tant que la peau n'a pas cicatrisé après un traitement médicamenteux ou chirurgical antérieur. L'application sur peau lésée pourrait entraîner une augmentation de l'absorption systémique avec un risque accru d'effets indésirables (voir rubriques 4.8 et 4.9)

L'utilisation d'un pansement occlusif est déconseillée avec le traitement par la crème imiquimod.

Les excipients suivants méthylhydroxybenzoate (E 218) et propylhydroxybenzoate (E216) peuvent entraîner des réactions allergiques (éventuellement retardées). L'alcool cétylique et l'alcool stéarylique peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact). L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques et une légère irritation locale.

Rarement, des réactions locales inflammatoires intenses, tel qu'un exsudat ou une érosion, peuvent apparaître après quelques applications seulement de la crème imiquimod. Ces réactions inflammatoires locales peuvent être accompagnées ou précédées de signes pseudo grippaux et de symptômes tels que malaise, fièvre, nausée, myalgie et frissons. L'interruption du traitement doit être envisagée.

L'imiquimod doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une réserve hématologique réduite (voir rubrique 4.8d)

##### Verrues génitales externes :

L'expérience de l'utilisation de la crème imiquimod est limitée dans le traitement des verrues situées au niveau du prépuce chez l'homme. Les données de sécurité chez les hommes non circoncis recevant la crème imiquimod trois fois par semaine et procédant quotidiennement à des soins d'hygiène du prépuce, portent sur moins de 100 patients. Dans d'autres études, réalisées en l'absence de soins d'hygiène quotidiens du prépuce, sont survenus deux cas de phimosis serrés et un cas de sténose de l'anneau préputial ayant nécessité une circoncision. Dans cette population de patients, le traitement n'est recommandé que pour les hommes capables ou volontaires pour procéder à des soins d'hygiène quotidiens du prépuce. Des signes précoces de sténose peuvent inclure des réactions cutanées locales (par exemple érosion, ulcération, œdème, induration) ou une difficulté croissante de rétraction du prépuce. En cas de survenue de ces symptômes, le traitement devra être immédiatement interrompu. En l'état des connaissances actuelles, il n'est pas recommandé de traiter les condylomes urétraux, intra-vaginaux, cervicaux, rectaux ou intra-anaux. Le traitement par la crème imiquimod ne doit pas être entrepris sur des tissus présentant des plaies ou des lésions ouvertes avant leur cicatrisation.

Les réactions cutanées locales telles qu'érythème, érosion, excoriation, desquamation et œdème sont fréquentes. D'autres réactions locales telles qu'induration, ulcération, apparition de croûtes ou de vésicules ont également été rapportées. En cas de survenue d'une réaction cutanée intolérable, la crème doit être enlevée par lavage avec de l'eau et un savon doux. Le traitement par la crème imiquimod pourra être repris après atténuation de la réaction cutanée.

Le risque de réaction cutanée locale sévère peut être augmenté lors de l'utilisation d'imiquimod à des doses supérieures à celles recommandées (voir rubrique 4.2). Dans de rares cas cependant, des réactions locales sévères qui ont nécessité un traitement et/ou entraîné une incapacité temporaire ont été observées chez des patients ayant utilisé l'imiquimod conformément aux instructions. En cas de réaction siégeant au niveau du méat urétral, certaines femmes ont présenté des difficultés pour uriner, nécessitant parfois un sondage en urgence et le traitement de la région atteinte.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'utilisation de la crème imiquimod immédiatement après traitement des verrues génitales et péri-anales externes par d'autres médicaments topiques. La crème imiquimod doit être éliminée par lavage de la peau avant toute activité sexuelle. La crème imiquimod peut fragiliser les préservatifs et diaphragmes, par conséquent leur utilisation concomitante avec la crème imiquimod est déconseillée. D'autres méthodes de contraception doivent être envisagées.

Chez les patients immunodéprimés, la répétition du traitement par la crème imiquimod n'est pas recommandée.

La crème imiquimod n'est pas aussi efficace en terme d'élimination des verrues chez les patients VIH-positifs, bien que des données limitées aient montré un taux accru de réduction des verrues dans cette population.

#### Carcinome baso-cellulaire superficiel :

L'imiquimod n'a pas été évalué pour le traitement des carcinomes baso-cellulaires superficiels situés à moins de 1 cm des paupières, du nez, des lèvres ou de la lisière des cheveux.

Pendant le traitement et jusqu'à la cicatrisation, la peau peut avoir un aspect très différent de celui de la peau saine. Les réactions cutanées locales sont fréquentes, mais leur intensité diminue généralement en cours de traitement ou elles cessent après l'arrêt de l'application de la crème imiquimod. Une relation a été établie entre le taux d'élimination complète et l'intensité des réactions cutanées locales (un érythème par exemple). Ces réactions cutanées locales peuvent être liées à la stimulation de la réponse immunitaire locale. Si la gêne occasionnée ou l'intensité de la réaction cutanée locale le requièrent, une période de repos de plusieurs jours peut être prescrite. Le traitement par la crème imiquimod peut être repris après atténuation de la réaction cutanée.

Le résultat clinique du traitement peut être déterminé après la régénération de la peau traitée, une douzaine de semaines après la fin du traitement.

Nous n'avons aucune expérience clinique de l'utilisation de la crème imiquimod chez les patients immunodéprimés.

Nous n'avons aucune expérience clinique de l'emploi de la crème imiquimod chez les patients présentant des carcinomes baso-cellulaires superficiels récidivants et déjà traités ; par conséquent son utilisation sur les tumeurs déjà traitées n'est donc pas recommandée.

Les données d'un essai clinique réalisé en ouvert suggèrent que les tumeurs de grande taille (>7,25 cm<sup>2</sup>) ont moins de chances de répondre au traitement par imiquimod.

La zone traitée doit être protégée de l'exposition solaire.

### Kératose actinique

Les lésions cliniquement atypiques de KA ou évoquant un cancer doivent être biopsiées pour établir le traitement le plus approprié.

L'imiquimod n'a pas été évalué pour le traitement des kératoses actiniques des paupières, de l'intérieur des narines ou des oreilles, ou de la zone des lèvres à l'intérieur du vermillon.

Il existe très peu de données disponibles sur l'utilisation de l'imiquimod dans le traitement des kératoses actiniques situées ailleurs que sur le visage et le cuir chevelu. Les résultats obtenus dans le traitement des avant-bras et des mains ne confirmant pas son efficacité dans cette indication, son utilisation dans ce cadre n'est pas recommandée.

L'imiquimod n'est pas recommandé pour le traitement des lésions de KA avec hyperkératose ou hypertrophie marquée comme dans le cas des cornes cutanées.

Pendant le traitement et jusqu'à la cicatrisation, la peau peut avoir un aspect très différent de celui de la peau saine. Les réactions cutanées locales sont fréquentes, mais leur intensité diminue généralement en cours de traitement ou elles cessent après l'arrêt de l'application de la crème imiquimod. Une relation a été établie entre le taux d'élimination complète et l'intensité des réactions cutanées locales (un érythème par exemple). Ces réactions cutanées locales peuvent être liées à la stimulation de la réponse immunitaire locale. Si la gêne occasionnée ou l'intensité de la réaction cutanée locale le requièrent, une période de repos de plusieurs jours peut être prescrite. Le traitement par la crème imiquimod peut être repris après atténuation de la réaction cutanée.

Chaque période de traitement ne doit pas être prolongée au delà de 4 semaines, même en cas d'oublis de doses et de périodes de repos.

Le résultat clinique du traitement peut être déterminé après la régénération de la peau traitée, environ 4 à 8 semaines après la fin du traitement.

Nous n'avons aucune expérience clinique de l'utilisation de la crème imiquimod chez les patients immunodéprimés.

Les informations sur le re-traitement des lésions de kératose actinique qui ont guéri après une ou deux cures de traitement et qui réapparaissent ultérieurement sont présentées dans les rubriques 4.2 et 5.1.

Les données d'un essai clinique réalisé en ouvert suggèrent que la présence de plus de 8 lésions de KA a moins de chance de répondre au traitement par imiquimod.

La zone traitée doit être protégée de l'exposition solaire.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec les immunosuppresseurs. De telles interactions avec des médicaments administrés par voie générale seraient limitées du fait de l'absorption percutanée minime de la crème imiquimod.

Du fait de ses propriétés immunostimulantes, la crème imiquimod doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur (cf. rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'imiquimod chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation / et – ou / le développement embryonnaire ou fœtal / et – ou / accouchement / et – ou / le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Aldara 5 % crème ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

### **Allaitement**

Dans la mesure où aucune concentration quantifiable d'imiquimod (> 5 ng/ml) ne peut être détectée dans le sérum après administration locale unique ou répétée, aucun conseil spécifique ne peut être donné pour une utilisation éventuelle chez les femmes allaitantes.

## **4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aldara crème n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### **a) Description générale :**

#### **Verrues génitales externes :**

Dans les études pivot utilisant une application trois fois par semaine, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées et jugées probablement ou possiblement imputables au traitement par la crème imiquimod ont été des réactions locales au site de traitement des verrues (33,7 % des patients traités avec imiquimod). Quelques réactions indésirables systémiques, à type de céphalées (3,7 %), de syndrome pseudo-grippal (1,1 %) et de myalgies (1,5 %), ont également été rapportées.

Les réactions indésirables rapportées chez les 2292 patients traités par la crème imiquimod dans des études cliniques contrôlées contre placebo ou ouvertes sont présentées ci-après. L'imputabilité de ces événements indésirables au traitement par imiquimod est jugée au moins possible.

#### **Carcinome baso-cellulaire superficiel :**

Dans des essais utilisant une application cinq fois par semaine, 58 % des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et jugés possiblement ou probablement imputables à la crème imiquimod sont des anomalies au site d'application, avec une fréquence de 28,1 %. Quelques réactions systémiques, incluant des lombalgies (1,1 %) et des symptômes pseudo-grippaux (0,5 %) par exemple, ont été rapportés par des patients utilisant la crème imiquimod.

Les réactions indésirables rapportées par 185 patients traités avec la crème imiquimod pour un carcinome baso-cellulaire superficiel dans des études cliniques en phase III, contrôlées contre placebo, sont présentées ci-après. L'imputabilité de ces événements indésirables au traitement par imiquimod est jugée au moins possible.

#### **Kératose actinique**

Dans les études pivot utilisant une application de crème imiquimod 3 fois par semaine pendant 2 cures de 4 semaines chacune, 56 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées et jugées probablement ou possiblement imputables au traitement par la crème imiquimod ont été des réactions locales au site d'application



(22 % des patients traités avec imiquimod). Quelques réactions indésirables systémiques, à type de myalgies (2 %) ont également été rapportées.

Les réactions indésirables rapportées chez les 252 patients traités par la crème imiquimod pour une kératose actinique dans des études cliniques de phase III contrôlées contre placebo sont présentées ci-après. L'imputabilité de ces événements indésirables au traitement par imiquimod est jugée au moins possible.

b) Tableaux des événements indésirables :

Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ); Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ). Les fréquences moindres observées dans les essais cliniques ne sont pas rapportées ici.

	<b>Verrues génitales externes (x 3/semaine, 16 semaines) N = 2292</b>	<b>Carcinome baso- cellulaire superficiel (x 5/semaine, 6 semaines) N = 185</b>	<b>Kératose actinique (x 3/semaine, 4 ou 8 semaines) N = 252</b>
<b>Infections et infestations :</b>			
Infection	Fréquente	Fréquente	Peu fréquente
Pustules		Fréquentes	Peu fréquentes
Herpès simplex	Peu fréquent		
Candidose génitale	Peu fréquente		
Vaginite	Peu fréquente		
Infection bactérienne	Peu fréquente		
Mycose	Peu fréquente		
Infection des voies respiratoires supérieures	Peu fréquente		
Vulvite	Peu fréquente		
Rhinite			Peu fréquente
Grippe			Peu fréquente
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique :</b>			
Lymphadénopathie	Peu fréquente	Fréquente	Peu fréquente
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</b>			
Anorexie	Peu fréquente		Fréquente
<b>Affections psychiatriques :</b>			
Insomnie	Peu fréquente		
Dépression	Peu fréquente		Peu fréquente
Irritabilité		Peu fréquente	
<b>Affections du système nerveux :</b>			
Céphalées	Fréquentes		Fréquentes
Paresthésies	Peu fréquentes		
Vertiges	Peu fréquents		
Migraine	Peu fréquente		
Somnolence	Peu fréquente		
<b>Affections oculaires</b>			

Irritation conjonctivale			Peu fréquente
Œdème des paupières			Peu fréquent
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</b>			
Acouphènes	Peu fréquents		
<b>Affections vasculaires :</b>			
Bouffées vaso-motrices	Peu fréquentes		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</b>			
Pharyngite	Peu fréquente		
Rhinite	Peu fréquente		
Congestion nasale			Peu fréquente
Douleur pharyngo-laryngée			Peu fréquente
<b>Affections gastro-intestinales :</b>			
Nausées	Fréquentes	Peu fréquentes	Fréquentes
Douleur abdominale	Peu fréquente		
Diarrhée	Peu fréquente		Peu fréquente
Vomissements	Peu fréquents		
Troubles rectaux	Peu fréquents		
Ténésme rectal	Peu fréquent		
Sécheresse buccale		Peu fréquente	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</b>			
Prurit	Peu fréquent		
Dermatite	Peu fréquente	Peu fréquente	
Folliculite	Peu fréquente		
Eruption érythémateuse	Peu fréquente		
Eczéma	Peu fréquent		
Eruption cutanée	Peu fréquente		
Hypersudation	Peu fréquente		
Urticaire	Peu fréquente		
Kératose actinique			Peu fréquente
Erythème			Peu fréquent
Œdème du visage			Peu fréquent
Ulcère cutané			Peu fréquent
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</b>			
Myalgies	Fréquentes		Fréquentes
Arthralgies	Peu fréquentes		Fréquentes
Lombalgie	Peu fréquente	Fréquente	
Douleur des extrémités			Peu fréquente
<b>Affections du rein et des voies urinaires :</b>			
Dysurie	Peu fréquente		
<b>Affections des organes de reproduction et du sein :</b>			
Douleurs génitales chez l'homme	Peu fréquentes		
Troubles péniers	Peu fréquents		
Dyspareunie	Peu fréquente		
Troubles de l'érection	Peu fréquents		
Prolapsus utéro-vaginal	Peu fréquent		
Douleurs vaginales	Peu fréquentes		
Vaginite atrophique	Peu fréquente		

Troubles vulvaires	Peu fréquents		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</b>			
Prurit au site d'application	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleurs au site d'application	Très fréquentes	Fréquentes	Fréquentes
Brûlure au site d'application	Fréquente	Fréquente	Fréquente
Irritation au site d'application	Fréquente	Fréquente	Fréquente
Erythème au site d'application		Fréquente	Fréquente
Réaction au site d'application			Fréquente
Saignement au site d'application		Fréquent	Peu fréquent
Papules au site d'application		Fréquentes	Peu fréquentes
Paresthésies au site d'application		Fréquentes	Peu fréquentes
Eruption au site d'application		Fréquente	
Fatigue	Fréquente		Fréquente
Fièvre	Peu fréquente		Peu fréquente
Syndrome pseudo-grippal	Peu fréquent	Peu fréquent	
Douleur	Peu fréquente		
Asthénie	Peu fréquente		Peu fréquente
Malaise	Peu fréquent		
Frissons	Peu fréquents		Peu fréquents
Dermatite au site d'application			Peu fréquente
Ecoulement au site d'application		Peu fréquent	Peu fréquent
Hyperesthésie au site d'application			Peu fréquente
Inflammation au site d'application		Peu fréquente	
Œdème au site d'application		Peu fréquent	Peu fréquent
Desquamation au site d'application		Peu fréquente	Peu fréquente
Cicatrice au site d'application			Peu fréquente
Effraction cutanée au site d'application		Peu fréquente	
Tuméfaction au site d'application		Peu fréquente	Peu fréquente
Ulcération au site d'application			Peu fréquente
Vésicules au site d'application		Peu fréquentes	Peu fréquentes
Chaleur au site d'application			Peu fréquente
Léthargie		Peu fréquente	
Gêne			Peu fréquente
Inflammation			Peu fréquente

c) Événements indésirables fréquents :

Verrues génitales externes :

Il était demandé aux investigateurs des essais contrôlés versus placebo d'évaluer les signes cliniques mentionnés par le protocole (réactions cutanées). Ces évaluations montrent que les réactions cutanées locales incluant les érythèmes (61%), les érosions (30%), l'excoriation/ la desquamation (23%) et les œdèmes (14%) ont été fréquentes dans ces essais cliniques contrôlés versus placebo de la crème imiquimod appliqué trois fois par semaine (cf. rubrique 4.4). Les réactions cutanées locales, l'érythème par exemple, sont probablement une conséquence des effets pharmacologiques de la crème imiquimod.

Des réactions cutanées à distance, essentiellement un érythème (44%), ont également été rapportées dans les essais contrôlés contre placebo. Ces réactions ont affecté des zones dépourvues de verrues qui pourraient avoir été en contact avec la crème imiquimod. La plupart des réactions cutanées ont été d'intensité légère à modérée et ont disparu dans les 2 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement. Dans certains cas cependant, ces réactions ont été sévères et ont nécessité un traitement et/ou ont entraîné

une incapacité. Dans de très rares cas, des réactions sévères au niveau du méat urétral ont provoqué une dysurie chez des femmes (cf. rubrique. 4.4).

#### Carcinome baso-cellulaire superficiel :

Il était demandé aux investigateurs des essais cliniques contrôlés versus placebo d'évaluer les signes cliniques mentionnés par le protocole (réactions cutanées). Ces évaluations montrent un érythème sévère (31%), des érosions sévères (13%) et une desquamation/formation de croûtes sévère (19%) ont été très fréquents dans ces essais la crème imiquimod appliqué 5 fois par semaine. Les réactions cutanées locales, l'érythème par exemple, sont probablement une conséquence des effets pharmacologiques de la crème imiquimod.

Des infections cutanées ont été observées pendant le traitement par imiquimod. Bien qu'aucune séquelle grave n'en ait résulté, le risque d'une infection au niveau d'une effraction cutanée doit toujours être envisagé.

#### Kératose actinique

Dans les essais cliniques avec application de la crème imiquimod 3 fois par semaine pendant 4 ou 8 semaines les réactions indésirables les plus fréquentes au site d'application étaient les démangeaisons (14 %) et les brûlures (5 %). Les érythèmes sévères (24 %) et l'excoriation/ la desquamation sévères (20 %) ont été très fréquents. Les réactions cutanées locales, tel que l'érythème, sont probablement une conséquence des effets pharmacologiques de la crème imiquimod. Voir 4.2 et 4.4 pour plus de détails sur les périodes de repos.

Des infections cutanées ont été observées pendant le traitement par imiquimod. Bien qu'aucune séquelle grave n'ait été observée la possibilité d'infection de la peau endommagée doit toujours être envisagée.

#### d) Événements indésirables applicables à toutes les indications :

Des cas d'hypopigmentation et d'hyperpigmentation localisées ont été rapportés après utilisation de la crème imiquimod. Les données de suivi suggèrent que ces modifications de la coloration de la peau pourraient être définitives chez certains patients. Lors d'un suivi de 162 patients traités pour CBCs sur cinq ans une hypopigmentation légère a été observée chez 37 % des patients et une hypopigmentation modérée chez 6 %. 56 % des patients n'avaient pas d'hypopigmentation, aucune hyperpigmentation n'a été rapportée.

Les études cliniques examinant l'utilisation de l'imiquimod dans le traitement de la kératose actinique ont détecté l'apparition d'une alopecie dans 0,4 % des cas (5/1214) au site d'application ou la zone environnante. Il existe en outre des rapports de pharmacovigilance concernant des suspicions d'alopecie pendant le traitement des carcinomes baso-cellulaires superficiels et les verrues génitales externes.

Des diminutions de l'hémoglobine, du nombre de leucocytes, du nombre absolu de granulocytes neutrophiles et du nombre de plaquettes ont été observées dans les essais cliniques. Ces diminutions ne sont pas jugées cliniquement significatives chez les patients ayant une réserve hématologique normale. Les patients présentant des réserves hématologiques réduites n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques. Les rapports de pharmacovigilance ont fait état de diminutions des paramètres hématologiques nécessitant une intervention clinique. Des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été signalés après la mise sur le marché.

De rare cas de poussées de maladies auto-immunes ont été rapportés.

De rares cas de réactions dermatologiques éloignées du site d'application, incluant l'érythème multiforme ont été reportés dans les essais cliniques. Depuis sa première mise sur le marché, imiquimod a fait l'objet de rapports de réactions cutanées graves, dont d'érythème multiforme, de syndrome de Stevens-Johnson ou de lupus érythémateux cutané.

#### e) Population pédiatrique :

L'imiquimod a été étudié dans des études cliniques contrôlées chez des enfants (voir rubriques 4.2 et 5.1). Il n'a pas été observé de réactions systémiques. Des réactions au site d'application sont apparues plus fréquemment avec l'imiquimod qu'avec l'excipient, néanmoins la fréquence et l'intensité de ces réactions n'ont pas été différentes de celles qui sont observées chez l'adulte dans les indications approuvées. Il n'a pas été constaté d'effets indésirables graves causés par l'imiquimod chez l'enfant.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir Annexe V**.

### **4.9 Surdosage**

L'absorption percutanée étant minime, un surdosage systémique est peu probable après application locale de la crème imiquimod. Les études réalisées chez le lapin ont mis en évidence une dose létale par voie cutanée supérieure à 5 g/kg. Un surdosage cutané persistant de la crème imiquimod pourrait conduire à des réactions cutanées locales sévères.

Après ingestion accidentelle, des nausées, des vomissements, des céphalées, des myalgies et de la fièvre pourraient survenir après une prise unique de 200 mg d'imiquimod, ce qui correspond au contenu d'environ 16 sachets. Les événements indésirables cliniques les plus graves, rapportés après prise orale réitérée de doses supérieures ou égales à 200 mg, ont été représentés par des hypotensions corrigées par administration orale ou intraveineuse de solutés.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques :**

Classe pharmaco-thérapeutique : Chimiothérapie à usage topique, antiviraux : Code ATC : D06BB10.

L'imiquimod est un modificateur de la réponse immunitaire. Les études d'affinité évoquent l'existence d'un récepteur membranaire de l'imiquimod à la surface des cellules immunitaires répondeuses.

L'imiquimod n'a pas d'activité antivirale directe. Dans des modèles animaux, l'imiquimod est efficace contre les infections virales et se comporte comme un agent antitumoral, principalement par induction de l'interféron alpha et d'autres cytokines. L'induction d'interféron alpha et d'autres cytokines après application de la crème imiquimod sur les verrues génitales a également été démontrée dans des études cliniques.

Des augmentations de la concentration systémique de l'interféron alpha et d'autres cytokines après application topique d'imiquimod ont été observées dans une étude pharmacocinétique.

#### Verrues génitales externes

Efficacité clinique

Les résultats de trois études cliniques pivot d'efficacité de phase III ont montré qu'un traitement par imiquimod jusqu'à 16 semaines était significativement plus efficace qu'un traitement par placebo sur la disparition totale des verrues.

Chez 119 patients de sexe féminin, traitées par imiquimod, le taux de disparition totale des verrues était de 60% en comparaison avec un taux de 20% chez 105 patientes ayant reçu le placebo (IC 95% de la différence : [20%-61%] ;  $p < 0,001$ ). Chez les patientes traitées par imiquimod et dont les verrues ont totalement disparu, la durée médiane de disparition des verrues était de 8 semaines.

Chez 157 patients de sexe masculin, traités par imiquimod, le taux de disparition totale des verrues était de 23% en comparaison avec un taux de 5% chez 161 patients ayant reçu le placebo (IC 95% de la différence : [3%-36%] ;  $p < 0,001$ ). Chez les patients traités par imiquimod et dont les verrues ont totalement disparu, la durée médiane de disparition des verrues était de 12 semaines.

#### Carcinome baso-cellulaire superficiel :

##### Efficacité clinique :

L'efficacité de l'imiquimod administré 5 fois par semaine pendant 6 semaines a été étudiée dans deux essais cliniques en double insu, contrôlés versus placebo. Les tumeurs cibles étaient des carcinomes baso-cellulaires superficiels primitifs uniques, confirmés par l'examen histologique, ayant une taille minimale de 0,5 cm<sup>2</sup> et un diamètre maximal de 2 cm. Les tumeurs situées à moins de 1 cm des yeux, du nez, de la bouche, des oreilles ou de la lisière des cheveux étaient exclues. Dans une méta-analyse de ces deux études, une disparition histologique a été constatée chez 82% (152/185) des patients. En prenant en compte l'évaluation clinique, une disparition des lésions, jugée par ce critère de jugement composite, a été notée chez 75% (139/185) des patients. Ces résultats sont statistiquement significatifs ( $p < 0,001$ ) par rapport au groupe placebo (3% [6/179] et 2% [3/179] respectivement). On a établi une relation significative entre l'intensité des réactions cutanées locales (un érythème par exemple) au cours de la période de traitement et la disparition complète des carcinomes baso-cellulaires superficiels.

Les données à cinq ans d'une étude à long terme, ouverte et non contrôlée, estiment à 77,9 % [IC à 95 % (71,9 %, 83,8 %)] le taux de disparition clinique se prolongeant jusqu'à 60 mois chez les sujets initialement traités.

#### Kératose actinique :

##### Efficacité clinique :

L'efficacité d'imiquimod appliqué 3 fois par semaine pendant une ou 2 cures, séparé par une période de repos de 4 semaines, a été étudiée dans deux études cliniques menées en double aveugle contre excipient. Les patients avaient des kératoses actiniques visibles, cliniquement typiques, non confluentes, non hypertrophiques, non hyperkératosiques, sur la calvitie ou sur la face sur une surface traitée contiguë de 25 cm<sup>2</sup>. Quatre à huit lésions ont été traitées. La disparition complète (effet imiquimod moins effet excipient) dans les essais cumulés est de 46.1% (IC 39.0%,53.1%).

Les données à un an issues de deux études observationnelles indiquent un taux de récurrence de 27 % (35/128) chez les patients ne présentant plus de lésions après une ou deux cures de traitement. Le taux de récurrence des lésions individuelles était de 5,6 % (41/737). Le taux correspondant de récurrence pour l'excipient était de 47% (8/17 patients) et de 7.5% (6/80 lésions).

Deux études cliniques en ouvert, randomisées, contrôlées, ont comparé les effets à long terme de l'imiquimod avec ceux du diclofénac topique chez des patients ayant une kératose actinique à l'égard du risque de progression vers un carcinome à cellules squameuses *in situ* ou invasif (CCS). Les

traitements ont été administrés selon les recommandations officielles. Si la zone de kératose actinique traitée n'était pas complètement guérie des lésions, des cures de traitement additionnelles pouvaient être initiées. Tous les patients étaient suivis jusqu'à la sortie de l'essai ou jusqu'à 3 ans après la randomisation. Les résultats sont issus d'une méta-analyse des deux études.

Un total de 482 patients a été inclus dans les études, parmi lesquels 481 patients ont reçu les traitements de l'étude, et dont 243 patients étaient traités avec de l'imiquimod et 238 patients avec du diclofénac topique. La zone de kératose actinique traitée était localisée sur le cuir chevelu avec une calvitie ou sur le visage avec une surface contiguë d'environ 40 cm<sup>2</sup> pour les deux groupes de traitement présentant un nombre médian de 7 lésions de kératose actinique cliniquement typiques à l'inclusion. 90 patients ont eu au moins 3 cures de traitement avec l'imiquimod, 80 patients ont reçu au moins 5 cures de traitement avec l'imiquimod durant les 3 ans d'étude.

En ce qui concerne le critère primaire, la progression histologique, au global 13 des 242 patients (5,4 %) du groupe imiquimod et 26 des 237 patients (11,0 %) du groupe diclofénac ont montré une progression histologique vers un CCS *in situ* ou invasif dans les 3 ans, une différence de - 5,6 % (95 % IC : -10,7 % à - 0,7%). De ceux-ci, 4 des 242 patients (1,7 %) du groupe imiquimod et 7 des 237 patients (3,0 %) du groupe diclofénac ont montré une progression histologique vers un CCS invasif dans les 3 ans.

Un total de 126 des 242 patients traités avec imiquimod (52,1 %) et 84 des 237 patients traités par du diclofénac topique (35,4 %) ont montré une guérison clinique complète de la zone de kératose actinique traitée à la semaine 20 (à savoir environ 8 semaines après la fin de la cure de traitement initiale) ; une différence de 16,6 % (95 % IC : 7,7 % à 25,1 %). La récurrence des lésions de kératose actinique a été évaluée chez les patients dont la zone traitée a été cliniquement complètement guérie. Un patient était considéré comme récurrent dans ces études si au moins une lésion de kératose actinique était observée dans la zone complètement guérie et une lésion récurrente pouvait être une lésion qui apparaissait au même endroit que la lésion précédemment guérie ou une nouvelle lésion identifiée n'importe où dans la zone traitée. Le risque de récurrence des lésions de kératose actinique dans la zone traitée (comme définie ci-dessus) était de 39,7 % (50 des 126 patients) jusqu'à 12 mois pour les patients traités avec de l'imiquimod comparé à 50,0 % (42 des 84 patients) pour les patients traités avec du diclofénac topique, une différence de -10,3 % (95 % IC : -23,6 % à 3,3 %) ; et 66,7 % (84 des 126 patients) pour un traitement avec de l'imiquimod et 73,8 % (62 des 84 patients) pour le diclofénac topique jusqu'à 36 mois, une différence de -7,1 % (95 % IC : -19,0 % à 5,7 %).

Un patient avec des lésions de kératose actinique récurrentes (comme définies ci-dessus) dans la zone qui a été complètement guérie avait une probabilité d'environ 80 % d'obtenir à nouveau une guérison complète après une cure de traitement additionnelle par imiquimod comparé à environ 50 % pour un retraitement avec du diclofénac topique.

## **Population pédiatrique**

Les indications approuvées : verrues génitales, kératose actinique et carcinome basocellulaire superficiel ne sont généralement pas observées chez l'enfant et n'ont pas été étudiées.

Aldara crème a été évalué dans quatre essais randomisés, contrôlés, en double aveugle chez des enfants de 2 à 15 ans atteints de molluscum contagiosum (imiquimod n = 576, excipient n = 313). Ces études n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de l'imiquimod quelque soit la posologie utilisée (3 x/semaine pendant ≤ 16 semaines ou 7 x/semaine pendant ≤ 8 semaines).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Verrues génitales externes, carcinome baso-cellulaire superficiel et kératose actinique :

Moins de 0,9% d'une dose unique d'imiquimod radiomarqué appliquée localement a été absorbée à travers la peau des volontaires sains. La faible quantité de principe actif retrouvé dans la circulation

générale a été rapidement excrétée par voie rénale et digestive dans un rapport moyen d'environ 3 à 1. Aucune concentration quantifiable ( $> 5$  ng/ml) de principe actif n'a été détectée dans le sérum après application locale unique ou répétée.

L'exposition systémique (pénétration percutanée) a été calculée à partir de l'élimination dans les urines et les fèces de l'imiquimod marqué au carbone 14.

Une faible absorption systémique de la crème imiquimod à 5% à travers la peau de 58 patients présentant une kératose actinique a été observée avec l'administration trois fois par semaine pendant 16 semaines. Le taux d'absorption percutanée n'a pas varié significativement entre la première et la dernière dose de cette étude. Le pic de concentration sérique à la fin de la 16<sup>e</sup> semaine a été observé entre 9 à 12 heures et a été de 0,1, 0,2 et 1,6 ng/ml respectivement pour les applications sur le visage (12,5 mg, 1 sachet à usage unique), sur le cuir chevelu (25 mg, 2 sachets) et sur les mains/bras (75 mg, 6 sachets). La surface de la zone d'application n'était pas contrôlée dans les groupes d'application sur le cuir chevelu et les mains/bras. Aucune proportionnalité avec la dose n'a été observée. Une demi-vie apparente a été calculée, qui a été 10 fois supérieure environ à la demi-vie de deux heures observée après administration sous-cutanée dans une étude précédente, ce qui suggère une rétention prolongée du médicament dans la peau. L'élimination urinaire a été inférieure à 0,6% de la dose appliquée à la semaine 16 chez ces patients.

### **Population pédiatrique**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'imiquimod ont été étudiées après application locale unique ou répétée chez l'enfant atteint de molluscum contagiosum (MC). Les données d'exposition systémique démontrent que l'absorption de l'imiquimod après application locale sur des lésions de MC chez l'enfant de 6 à 12 ans est faible et comparable à celle qui est observée chez le volontaire sain et l'adulte atteint de kératose actinique ou de carcinome basocellulaire superficiel. Chez des patients plus jeunes de 2-5ans, l'absorption, évaluée par les valeurs de  $C_{max}$ , est supérieure par rapport à celle de l'adulte.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non-cliniques obtenues dans des études classiques de la pharmacologie de la tolérance et du potentiel mutagène et carcinogène, n'ont révélé aucun risque particulier chez l'homme. Dans une étude de quatre mois de la toxicité dermique chez le rat, on a observé une diminution significative du poids corporel et une augmentation du poids de la rate avec les doses de 0,5 et 2,5 mg/kg; aucun effet comparable n'a été constaté dans une étude de quatre mois de la toxicité dermique chez la souris. Une irritation dermique locale a été observée dans ces deux espèces, en particulier avec les doses élevées.

Lors d'une étude de carcinogénicité de deux ans réalisée chez la souris, l'application cutanée 3 jours par semaine n'a pas entraîné l'apparition de tumeurs dans la zone d'application. Chez les animaux traités cependant, la fréquence des tumeurs hépatocellulaires a été plus élevée que chez les témoins. Le mécanisme n'est pas connu, mais l'absorption systémique de l'imiquimod à partir de la peau humaine étant minime et l'imiquimod n'étant pas mutagène, le risque pour l'homme résultant d'une exposition systémique apparaît faible. De plus, aucune tumeur n'a été décelée en quelque endroit que ce soit dans une étude de carcinogénicité par voie orale pendant deux ans chez le rat.

La crème imiquimod a été évaluée dans un test biologique de la photo-carcinogénicité réalisé sur des souris albinos nues exposées à des rayons ultra-violet artificiels. Les animaux ont reçu la crème imiquimod trois fois par semaine et ont été irradiés cinq jours par semaine pendant 40 semaines. Les souris ont été conservées pendant 12 semaines de plus, soit un total de 52 semaines. Des tumeurs sont apparues plus précocement et en plus grand nombre dans le groupe des souris recevant la crème placebo que dans le groupe témoin exposé à un faible rayonnement UV. La signification de cette



observation pour l'homme n'est pas connue. L'administration locale de la crème imiquimod n'a pas entraîné d'augmentation des tumeurs, à quelque dose que ce soit, par rapport au groupe recevant la crème placebo.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide isostéarique  
alcool benzylique  
alcool cétylique  
alcool stéarylique  
paraffine  
polysorbate 60  
stéarate de sorbitan  
glycérol  
hydroxybenzoate de méthyle (E218)  
hydroxybenzoate de propyle (E216)  
gomme xanthane  
eau purifiée.

### **6.2 Incompatibilités**

Non applicable.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Ne pas réutiliser les sachets déjà ouverts.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage**

Boîte de 12 **ou** 24 sachets à usage unique en complexe polyester/aluminium, contenant 250 mg de crème. Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlande

**8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/98/080/001-002

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18/09/1998

Date du dernier renouvellement : 03/09/2008

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie

Si les dates de soumission des PSUR et une mise à jour du PGR coïncident, ils peuvent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR [L'EMBALLAGE EXTERIEUR] ET SUR [LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE]**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Aldara 5% crème  
imiquimod

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque sachet contient 12,5 mg d'imiquimod dans 250 mg de crème (5 %).  
100 mg de crème contiennent 5 mg d'imiquimod

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Acide isostéarique, alcool benzylique, alcool cétylique, alcool stéarylique, paraffine, polysorbate 60, stéarate de sorbitan, glycérol, hydroxybenzoate de méthyle (E218), hydroxybenzoate de propyle (E216), gomme xanthane, eau purifiée.

Pour plus d'informations se reporter à la notice.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Crème  
12 sachets. Chaque sachet contient 250 mg de crème.  
24 sachets. Chaque sachet contient 250 mg de crème.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Pour usage cutané

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

A usage unique. Jeter la crème restant dans le sachet après utilisation.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP. :

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlande

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Aldara

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**



code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**TEXTE DES SACHETS**

**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Aldara 5% crème  
imiquimod  
Pour usage cutané

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP. :

**4. NUMERO DE LOT**

Lot :

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

250 mg crème

**6. AUTRE**

## **B. NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Aldara 5% crème imiquimod

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce que Aldara crème et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Aldara crème
3. Comment utiliser Aldara crème
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Aldara crème
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE ALDARA CREME ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Aldara crème peut être utilisé pour trois maladies différentes. Votre médecin peut vous prescrire Aldara crème pour le traitement de :

- De verrues (condylomes acuminés) situées à la surface des organes génitaux (organes sexuels) et autour de l'anus

- Carcinome baso-cellulaire superficiel

Il s'agit d'un type de cancer cutané à croissance lente, qui a très peu de chances de diffuser à d'autres parties du corps. Il apparaît généralement chez les sujets d'âge moyen ou âgés, en particulier ceux à peau claire, et il résulte d'une exposition excessive au soleil. En l'absence de traitement, le carcinome baso-cellulaire peut induire un préjudice esthétique, en particulier au niveau du visage; il est donc important de le reconnaître et de le traiter tôt.

- Kératose actinique

Les kératoses actiniques sont des lésions cutanées rugueuses chez des personnes ayant été beaucoup exposées au soleil au cours de leur vie. Certaines lésions ont la couleur de la peau, d'autres sont grisâtres, roses, rouges ou brunes. Elles peuvent être planes et squameuses ou surélevées, rugueuses dures et verruqueuses. Aldara doit être utilisé pour les kératoses planes du visage ou du cuir chevelu chez les patients ayant un système immunitaire sain et lorsque le médecin a décidé qu'Aldara était le traitement le plus approprié pour vous.

Aldara crème aide votre système immunitaire à produire des substances naturelles qui interviennent dans la lutte contre votre carcinome baso-cellulaire superficiel, contre votre kératose actinique ou contre le virus responsable de l'apparition de vos verrues.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER ALDARA CRÈME

### N'utilisez jamais Aldara crème

-Si vous êtes allergique à l'imiquimod ou à l'un des autres composants contenus de ce produit (mentionnés dans la rubrique 6)

### Mises en garde et précautions d'emploi

**Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Aldara crème.**

- Si vous avez utilisé auparavant Aldara crème ou d'autres préparations similaires, il faudra en informer votre médecin avant de commencer ce traitement.
- **si vous avez des troubles auto-immuns.**
- **si vous avez eu une transplantation d'organe.**
- N'utilisez pas Aldara crème avant que la zone à traiter ait cicatrisé après un traitement médical ou chirurgical antérieur.
- Evitez tout contact avec les yeux, les lèvres et les narines. En cas de contact accidentel, enlever la crème en rinçant à l'eau.
- Ne pas appliquer la crème sur les parties internes.
- Ne pas appliquer plus de crème que la quantité prescrite par le médecin.
- Ne recouvrez pas la zone traitée de bandages ou d'autres pansements après avoir appliqué Aldara crème.
- Si la gêne ressentie au niveau de la zone traitée devient trop pénible, vous devez éliminer la crème par lavage à l'aide d'eau et d'un savon doux. Dès que le problème aura disparu, vous pourrez recommencer à appliquer la crème.
- Avertissez votre médecin si vous avez une numération sanguine anormale.

Du fait du mode d'action d'Aldara, il est possible que la crème aggrave une inflammation existante dans la zone traitée.

- Si vous êtes traité pour des verrues génitales, respectez ces précautions supplémentaires :

Les hommes traités pour des verrues sous le prépuce doivent décalotter le gland et laver la région concernée. Si cette toilette quotidienne n'est pas réalisée, le risque de resserrement du prépuce, d'œdème (gonflement) et d'« érosion cutanée » est plus important et peut provoquer des difficultés pour rétracter le prépuce. Dans ce cas, il est impératif d'arrêter immédiatement le traitement et de prendre contact avec votre médecin.

Si vous avez des plaies ouvertes : attendre la cicatrisation complète pour débiter le traitement.

Si vous présentez des verrues internes : n'utilisez pas Aldara crème dans l'urètre (le conduit servant au passage de l'urine), le vagin, le col utérin ou l'intérieur de l'anus (rectum).

Si vous avez un problème d'immunité important, dû soit à une maladie, soit à un traitement médicamenteux en cours, vous ne devez pas utiliser ce médicament pour plus d'une cure. Si vous pensez que c'est votre cas, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes VIH-positif, il faut en informer votre médecin car il n'a pas été démontré qu'Aldara crème présente la même efficacité chez les patients VIH-positifs. Si vous décidez d'avoir des relations sexuelles alors que vous avez encore des verrues, appliquez Aldara crème après les rapports sexuels et non avant. Aldara peut fragiliser les préservatifs et les diaphragmes et la crème doit donc être retirée pendant les rapports sexuels. Rappelez-vous qu'Aldara ne protège pas de la transmission du VIH ou toute autre maladie sexuellement transmissible à une autre personne.

- Si vous êtes traité pour un carcinome baso-cellulaire superficiel ou une kératose actinique respectez ces précautions supplémentaires :

N'utilisez pas de lampe solaire ni de cabine à bronzer et évitez autant que possible de vous exposer au soleil pendant le traitement par Aldara crème. Portez des vêtements protecteurs et un chapeau à large bord quand vous sortez.

Pendant que vous prenez Aldara crème et jusqu'à la cicatrisation, la zone traitée est susceptible d'avoir un aspect nettement différent de celui de la peau saine.

#### **Enfants et Adolescents :**

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.

#### **Autres médicaments et Aldara crème**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Aucun médicament n'est connu comme incompatible avec Aldara crème.

#### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Si vous êtes enceinte ou si vous avez l'intention de le devenir, vous devez en informer votre médecin. Seul celui-ci pourra juger des risques et du bénéfice de l'utilisation d'Aldara crème pendant une grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse.

N'allaitiez pas votre enfant pendant que vous êtes traitée par Aldara crème parce qu'on ne sait pas si l'imiquimod passe dans le lait maternel.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

**Aldara crème contient de l'hydroxybenzoate de méthyle, de l'hydroxybenzoate de propyle, de l'alcool cétylique, de l'alcool stéarylique et de l'alcool benzylique.**

L'hydroxybenzoate de méthyle (E218) et l'hydroxybenzoate de propyle (E216) peuvent entraîner des réactions allergiques (pouvant être différées). L'alcool cétylique et l'alcool stéarylique peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact). Ce médicament contient 5 mg d'alcool benzylique dans chaque sachet. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques et une légère irritation locale.

### **3. COMMENT UTILISER ALDARA CREME**

#### **Enfants et Adolescents :**

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.

#### **Adulte :**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Lavez-vous soigneusement les mains avant et après l'application de la crème. Ne recouvrez pas la zone traitée de bandages ou d'autres pansements après avoir appliqué Aldara crème.

Ouvrez un nouveau sachet à chaque fois que vous utilisez la crème. Jetez le sachet après utilisation, même s'il reste de la crème. Ne conservez pas un sachet ouvert pour une utilisation ultérieure. La fréquence et la durée du traitement sont différentes pour les verrues génitales, pour le carcinome baso-cellulaire superficiel et pour la kératose actinique (se reporter aux instructions spécifiques pour chaque indication)

#### Aldara Crème Instructions d'application



#### • Si vous êtes traité pour des verrues génitales :

Instructions d'application – (lundi, mercredi et vendredi)

1. Avant de vous coucher, lavez vos mains et la zone à traiter avec de l'eau et un savon doux. Séchez-vous soigneusement.
2. Ouvrez un nouveau sachet et prenez de la crème sur le bout des doigts.
3. Appliquez une fine couche d'Aldara crème sur la zone à traiter. Massez doucement pour faire pénétrer la crème dans la zone à traiter.
4. Après avoir appliqué la crème, jetez le sachet ouvert. Lavez vos mains avec de l'eau et du savon.
5. Laissez Aldara crème sur la peau pendant environ 6 à 10 heures. Ne pas prendre de bain ni de douche pendant cette période.
6. Après 8 heures, lavez la zone traitée avec de l'eau et un savon doux.

Appliquez Aldara crème 3 fois par semaine. Par exemple, appliquez la crème lundi, mercredi et vendredi. Un sachet contient assez de crème pour couvrir une zone de verrues de 20 cm<sup>2</sup>.

Les hommes présentant des verrues sous préputiales doivent décalotter le gland et laver la région concernée tous les jours (voir section 2 : « Faites attention avec Aldara crème : »)

Vous devez continuer à appliquer Aldara comme prescrit jusqu'à la disparition totale de vos verrues (La moitié des femmes guéries l'ont été en 8 semaines et la moitié des hommes guéris l'ont été en 12 semaines, même si, chez certains patients, les verrues ont disparu après seulement 4 semaines de traitement).

N'utilisez pas Aldara crème plus de 16 semaines pour le traitement de chaque épisode de verrues.

Si vous avez l'impression que l'effet d'Aldara crème est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### • Si vous êtes traité pour un carcinome baso-cellulaire superficiel :

Instructions d'application – (lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi)

1. Avant de vous coucher, lavez vos mains et la zone à traiter avec de l'eau et un savon doux. Séchez-vous soigneusement.
2. Ouvrez un nouveau sachet et prenez de la crème sur le bout des doigts.

3. Appliquez Aldara crème sur la zone à traiter plus une marge de 1 cm autour de celle-ci. Massez doucement pour faire pénétrer la crème dans la zone à traiter.
4. Après avoir appliqué la crème, jetez le sachet ouvert. Lavez vos mains avec de l'eau et du savon.
5. Laissez Aldara crème sur la peau pendant environ 8 heures. Ne pas prendre de bain ni de douche pendant cette période.
6. Après 8 heures, lavez la zone traitée avec de l'eau et un savon doux.

Appliquez une couche suffisante d'Aldara crème pour recouvrir la zone à traiter plus une marge de 1 cm autour de celle-ci, tous les jours pendant cinq jours consécutifs de la semaine pendant 6 semaines. Par exemple, appliquez la crème du lundi au vendredi. Ne mettez pas de crème le samedi, ni le dimanche.

#### **• Si vous êtes traité pour une kératose actinique**

Instructions d'application – (lundi, mercredi et vendredi)

1. Avant de vous coucher, lavez vos mains et la zone à traiter avec de l'eau et un savon doux. Séchez-vous soigneusement.
2. Ouvrez un nouveau sachet et prenez de la crème sur le bout des doigts.
3. Appliquez Aldara crème sur la zone à traiter. Massez doucement pour faire pénétrer la crème dans la zone à traiter.
4. Après avoir appliqué la crème, jetez le sachet ouvert. Lavez vos mains avec de l'eau et du savon.
5. Laissez Aldara crème sur la peau pendant environ 8 heures. Ne pas prendre de bain ni de douche pendant cette période.
6. Après 8 heures, lavez la zone traitée avec de l'eau et un savon doux.

Appliquez Aldara crème 3 fois par semaine. Par exemple, appliquez la crème lundi, mercredi et vendredi ou mardi, jeudi et samedi. Un sachet contient assez de crème pour couvrir une zone de 25 cm<sup>2</sup>. Continuer le traitement pendant quatre semaines. Quatre semaines après avoir terminé ce premier traitement, votre médecin évaluera votre peau. Si les lésions n'ont pas entièrement disparu, quatre semaines supplémentaires de traitement peuvent être nécessaires.

#### **Si vous avez utilisé plus d'Aldara crème que vous n'auriez dû :**

Lavez l'excès avec de l'eau et un savon doux. Après la disparition d'une éventuelle réaction cutanée, vous pourrez reprendre votre traitement.

Si vous avalez accidentellement Aldara crème, contactez votre médecin.

#### **Si vous oubliez d'utiliser Aldara crème :**

Si vous oubliez une application, appliquez la crème dès que vous vous en rendez compte puis reprenez votre schéma d'administration habituel. N'appliquez pas la crème plus d'une fois par jour.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES EVENTUELS.**

La fréquence des effets indésirables est ainsi classifiée :

Effets indésirables très fréquents (probabilité de survenue chez plus de 1 patient sur 10)

Effets indésirables fréquents (probabilité de survenue chez moins de 1 patient sur 10)

Effets indésirables peu fréquents (probabilité de survenue chez moins de 1 patient sur 100)



Effets indésirables rares (probabilité de survenue chez moins de 1 patient sur 1000)

Effets indésirables très rares (probabilité de survenue chez moins de 1 patient sur 10000)

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Informez-en votre médecin ou votre pharmacien dès que possible si vous ne vous sentez pas bien pendant la période d'utilisation d'Aldara crème.

Quelques patients ont présenté des modifications de la couleur de la peau dans la région où Aldara crème a été appliqué. Bien que ces anomalies aient eu tendance à s'améliorer avec le temps, elles peuvent être définitives chez certains patients.

Si votre peau réagit mal lors de l'utilisation d'Aldara crème, vous devez cesser d'appliquer la crème, laver la région concernée avec de l'eau et un savon doux et contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Chez certains patients une diminution du nombre de cellules sanguines a été notée. Ceci peut vous rendre plus sensible aux infections, favoriser l'apparition d'ecchymose, ou causer de la fatigue. Si vous remarquez l'un de ces symptômes parlez-en à votre médecin.

L'état de certains patients ayant des troubles auto-immuns peut s'aggraver. Si vous remarquez tout changement pendant le traitement avec la crème Aldara, informez-en votre médecin.

Rarement des réactions cutanées graves ont été reportées. Si vous avez les lésions cutanées ou des taches sur la peau qui commencent par des petites zones rouges et qui évoluent sous forme de mini cibles, éventuellement avec des symptômes tels que démangeaisons, fièvre, sensation générale de malaise, douleurs articulaires, problèmes visuels, brûlures, yeux douloureux ou qui picotent, bouche irritée, arrêtez Aldara et parlez-en à votre médecin rapidement.

Un petit nombre de patients ont présenté une chute de cheveux sur la zone traitée ou la zone avoisinante.

- Si vous êtes traité pour des verrues génitales :

Beaucoup d'effets indésirables d'Aldara crème proviennent de son action locale sur la peau.

Les effets très **fréquents** incluent habituellement une rougeur (61% des patients), une érosion cutanée (30% des patients), une desquamation et un gonflement. Un durcissement sur la peau, de petites lésions ouvertes, la formation d'une croûte au cours de la cicatrisation et de petites bulles sous la peau peuvent aussi survenir. Il est également possible que vous ressentiez des démangeaisons (32% des patients), une brûlure (26% des patients) ou une douleur dans les régions où vous avez appliqué Aldara crème (8% des patients). La plupart de ces réactions cutanées sont légères et la peau retrouvera son état normal dans un délai d'environ 2 semaines après l'arrêt du traitement.

**Fréquemment** certains patients (4% ou moins) présentent des céphalées, et peu fréquemment de la fièvre et des symptômes grippaux, des douleurs musculaires et articulaires, un prolapsus utérin, des douleurs au cours des rapports sexuels chez les femmes, des troubles de l'érection, une hypersudation, un sentiment de malaise, des troubles gastriques et intestinaux, des tintements dans les oreilles, des bouffées de chaleur, une fatigue, des vertiges, des migraines, des picotements et des fourmillements, une insomnie, une dépression, une perte d'appétit, une tuméfaction ganglionnaires, des infections bactériennes, virales ou fongiques (abcès froids par exemple), une infection vaginale (muguet par exemple), une toux et un rhume avec mal de gorge.

Quelques **très rares cas** de réactions sévères et douloureuses se sont produits, en particulier après l'application d'une quantité de crème supérieure à celle recommandée. De rares réactions cutanées douloureuses au niveau de l'orifice vaginal ont pu rendre les mictions difficiles chez certaines femmes. Dans un tel cas, des soins médicaux immédiats sont nécessaires.

- Si vous êtes traité pour un carcinome baso-cellulaire superficiel :

Un grand nombre des effets indésirables d'Aldara crème sont dus à son action locale sur la peau. Les réactions cutanées locales peuvent être un signe d'efficacité du médicament.

**Très souvent**, la peau traitée peut être légèrement prurigineuse. Les effets **fréquents** sont des picotements et fourmillements, de petites tuméfactions cutanées, des douleurs, des brûlures, une irritation, des saignements, des rougeurs ou une éruption cutanée.

Si une réaction cutanée devient trop pénible pendant le traitement, parlez-en à votre médecin. Il se peut qu'il vous **conseille d'interrompre l'application d'Aldara crème pendant quelques jours** (c'est-à-dire d'avoir une courte période sans traitement).

En cas de présence de pus ou d'un autre signe évocateur d'une infection, parlez-en à votre médecin. En dehors des réactions cutanées, les autres effets fréquents sont la tuméfaction des ganglions et des lombalgies.

**Peu fréquemment** (1% ou moins), certains patients présentent des modifications du site d'application (écoulement, inflammation, tuméfaction, croûte, effraction cutanée, vésicules, dermatite) ou une irritabilité, un sentiment de malaise, une sécheresse buccale, des symptômes pseudo-grippaux et une fatigue.

- Si vous êtes traité pour une kératose actinique

Un grand nombre des effets indésirables d'Aldara crème sont dus à son action locale sur la peau. Les réactions cutanées locales peuvent être un signe d'efficacité du médicament.

**Très souvent**, la peau traitée peut être légèrement prurigineuse.

Les effets **fréquents** sont des douleurs, des brûlures, une irritation ou des rougeurs.

Si une réaction cutanée devient trop pénible pendant le traitement, parlez-en à votre médecin. Il se peut qu'il vous conseille d'interrompre l'application d'Aldara crème pendant quelques jours (c'est-à-dire d'avoir une courte période sans traitement).

En cas de présence de pus ou d'un autre signe évocateur d'une infection, parlez-en à votre médecin. En dehors des réactions cutanées, les autres effets fréquents sont les céphalées, l'anorexie, les nausées, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires et la fatigue.

**Peu fréquemment** (1% ou moins), certains patients présentent des modifications du site d'application (saignements, inflammation, écoulement, sensibilité, oedème, petites tuméfactions cutanées, picotements ou fourmillements, croûte, cicatrice, ulcération ou une sensation de chaleur ou de gêne) ou une inflammation de la muqueuse nasale, une obstruction nasale, des symptômes grippaux ou pseudo-grippaux, une dépression, une irritation oculaire, un œdème des paupières, un mal de gorge, des diarrhées, une kératose actinique, une rougeur, un œdème du visage, des ulcères, des douleurs des extrémités, une fièvre, une faiblesse ou des frissons.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER ALDARA CRÈME**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et sur le sachet après EXP.

Ne pas réutiliser les sachets déjà ouverts.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. AUTRES INFORMATIONS**

### **Que contient Aldara crème**

- La substance active est l'imiquimod. Chaque sachet contient 250 mg de crème (100 mg crème contiennent 5 mg d'imiquimod).
- Les autres composants sont l'acide isostéarique, l'alcool benzylique, l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique, la paraffine, le polysorbate 60, le stéarate de sorbitan, le glycérol, l'hydroxybenzoate de méthyle (E 218), l'hydroxybenzoate de propyle (E216), la gomme xanthane, l'eau purifiée (voir également la section 2 « Aldara crème contient de l'hydroxybenzoate de méthyle, de l'hydroxybenzoate de propyle, de l'alcool cétylique, de l'alcool stéarylique et de l'alcool benzylique »).

### **Qu'est-ce que Aldara crème et contenu de l'emballage extérieur**

- Chaque sachet d'Aldara 5% crème contient 250 mg de crème blanche à légèrement jaune.
- Chaque boîte renferme 12 ou 24 sachets à usage unique en complexe polyester/aluminium. Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE ET FABRICANT :**

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Viatis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlande

### **Fabricant :**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### **België/Belgique/Belgien**

Viatis Tél/Tel: +32 2 658 61 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatis  
Tél/Tel: +32 2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**България**

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatis OÜ

Tel: +372 63 63 05

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 010 0002

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

**France**

Viatis Santé

1 bis place de la Défense – Tour Trinity

92400 Courbevoie

Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.

1138 Budapest

Váci út 150

Tel: +36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited

Upper Cross Road

Marsa, MRS 1542

Tel: +356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan Healthcare B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatis AS

Hagaløkkveien 26

1383 Asker

Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatis Austria GmbH

Guglgasse 15

1110 Wien

Tel: + 43 (0)1 86 390

**Polska**

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

Tel: +48 22 546 6400

**Portugal**

Viatis Healthcare, Lda.

Av. D. João II,

Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4

1990-095 Lisboa

Tel: +351 214 127 200

**România**

BGP PRODUCTS SRL

Tel.: +40372 579 000

**Slovenija**

Viatis d.o.o.

Koranska 2  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 235 0599

Tel: +386 1 23 63 180

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenská republika**  
Viatis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Ísland**  
Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**  
Viatis Oy  
Vaisalandie 2-8/Vaisalandavägen 2-8  
02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Italia**  
Viatis Italia  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano  
Tel: +39 0261246921

**Sverige**  
Viatis AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
+46 (0) 8 630 19 00

**Κύπρος**  
GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**United Kingdom (Irlande du Nord)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Latvija**  
Viatis SIA  
101 Mūkusalas str.  
Rīga LV - 1004  
Tāl: +371 67616137

**Lietuva**  
Viatis UAB  
Žalgirio str. 90-100  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52051288

Dernière date à laquelle cette notice a été révisée :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.