VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zyclara 3,75 % krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver engangspose inneholder 9,375 mg imikvimod i 250 mg krem (3,75 %).
1 g krem inneholder 37,5 mg imiquimod.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Metylparahydroksybenzoat (E 218) 2,0 mg / g krem
Propylparahydroksybenzoat (E 216) 0,2 mg / g krem
Cetylalkohol 22,0 mg /g krem
Stearylalkohol 31,0 mg /g krem

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem.
Hvit til blek gul krem med ensartet utseende.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zyclara er indisert for lokalbehandling av klinisk karakteristisk, ikkehyperkeratotisk, ikkehypertrofisk synlig eller palpabel aktinisk keratose (AK) på ansiktet og hodebunnen hos immunkompetente voksne når andre lokale behandlingsalternativer er kontraindisert eller uaktuelle.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes og overvåkes av lege.

Dosering

Zyclara (per applisering: opptil 2 engangsposer, 250 mg imiquimodkrem i hver engangspose) bør påføres 1 gang daglig før sengetid på huden i det påvirkede området i 2 behandlingsperioder, hver på 2 uker, adskilt av en 2-ukers behandlingspause, eller slik legen har bestemt det.

Behandlingsområdet er ansiktet eller hodebunnen.

Lokale hudreaksjoner i det behandlede området er delvis forventet og vanlig på grunn av virkningsmekanismen (se pkt. 4.4). Det kan gis en hvileperiode på flere dager hvis det er nødvendig på grunn av pasientens ubehag eller alvorlighetsgraden av den lokale hudreaksjonen. Ingen 2-ukers behandlingsperioder bør imidlertid forlenges på grunn av glemte doser eller hvileperioder.

En forbigående økning av antallet aktiniske keratoser kan forekomme under behandlingen på grunn av imikvimods sannsynlige evne til å synliggjøre og behandle subkliniske lesjoner. Behandlingsrespons kan ikke vurderes adekvat før lokale hudreaksjoner er forsvunnet. Pasientene skal fortsette behandlingen som forskrevet. Behandlingen skal fortsettes i hele behandlingsforløpet, selv om alle aktiniske keratoser synes å være forsvunnet.

Det kliniske resultatet av behandlingen fastslås etter tilheling av det behandlede hudområdet , ca. 8 uker etter avsluttet behandling, og deretter ved passende intervaller basert på klinisk vurdering. Lesjoner som ikke responderer fullstendig på behandling ved 8 uker etter den andre behandlingsperioden, skal på nytt undersøkes nøye og behandlingen skal revurderes.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av imiquimod ved aktinisk keratose hos barn og unge under 18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte
Zyclara er kun til utvortes bruk. Kontakt med øyne, lepper og nesebor skal unngås.

Behandlingsområdet skal ikke bandasjeres eller okkluderes på annen måte.

Forskriver av behandlingen bør demonstrere riktig påføringsteknikk for pasienten, for å få størst mulig fordel av Zyclarabehandlingen.

Zyclara bør påføres 1 gang daglig før sengetid på huden i det påvirkede området og forbli på huden i ca. 8 timer. I denne perioden skal dusjing og bading unngås. Før påføring av kremen, bør pasienten vaske behandlingsområdet med mild såpe og vann og la området tørke ordentlig. Zyclara bør påføres som en tynn film på hele behandlingsområdet og gnis inn inntil kremen forsvinner. Opp til 2 engangsposer med Zyclara kan påføres behandlingsområdet (ansikt eller hodebunn, men ikke begge på en gang) ved hver daglige påføring. Poser som er delvis brukte skal kastes og ikke brukes på nytt. Zyclara skal være på huden i ca. 8 timer; etter dette er det viktig at kremen fjernes ved å vaske området og hendene med mild såpe og vann.

Hendene må vaskes nøye før og etter påføring av kremen.

Glemt dose
I tilfelle en dose glemmes, skal pasienten vente til neste kveld med å påføre Zyclara og deretter fortsette etter det vanlige skjemaet. Kremen skal ikke påføres oftere enn 1 gang daglig. Hver behandlingsperiode skal ikke forlenges ut over 2 uker på grunn av glemte doser eller hvileperioder.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelle instruksjoner for behandlingen
Det bør tas biopsi av lesjoner som er atypiske for AK eller ved mistenkt malignitet for å bestemme hensiktsmessig behandling.

Kontakt med øyne, lepper og nesebor skal unngås da imiquimod ikke er evaluert for behandling av aktinisk keratose på øyelokkene, inne i neseborene eller ørene, eller leppeområdet innenfor vermiliongrensen.

Behandling med imiquimodkrem anbefales ikke før huden er tilhelet etter enhver foregående legemiddelbehandling eller kirurgisk behandling. Påføring på skadet hud kan føre til økt systemisk absorpsjon av imiquimod, noe som kan medføre økt risiko for bivirkninger (se pkt. 4.8 og 4.9).

På grunn av faren for økt følsomhet overfor sollys bør det anvendes solkrem, og pasientene bør redusere eller unngå eksponering overfor naturlig eller kunstig sollys (solarier eller UVA/B-behandling) under Zyclarabehandling. Hudområdet som behandles bør beskyttes mot sollys.

Det finnes ingen data for bruk av imiquimod 3,75 % ved behandling av aktinisk keratose på andre anatomiske områder enn ansikt og hodebunn.

Imiquimod anbefales ikke for behandling av AK-lesjoner med tydelig hyperkeratose eller hypertrofi slik det sees i kutane horn.

Lokale hudreaksjoner

Under behandlingen og inntil helingen vil utseendet av den påvirkede huden trolig skille seg merkbart ut fra normal hud. Lokale hudreaksjoner er vanlige, men disse reaksjonene minker generelt i intensitet under behandlingen eller slutter etter at imiquimodkrembehandlingen er over. I sjeldne tilfeller kan inflammatoriske reaksjoner inkludert væskende hud og erosjoner, forekomme bare etter få påføringer av imiquimodkrem.

Det er en forbindelse mellom den fullstendige fjerningshastigheten og intensiteten av lokale hudreaksjoner (f.eks. erytem). Disse lokale hudreaksjonene kan ha sammenheng med stimulering av den lokale immunresponsen. Videre har imiquimod potensial til å forverre inflammatoriske tilstander i huden. Hvis pasientens ubehag eller intensiteten av de lokale hudreaksjonene krever det, kan det tas en behandlingspause på flere dager. Behandlingen med imiquimodkrem kan tas opp igjen etter at hudreaksjonen har moderert seg. Intensiteten av lokale hudreaksjoner synes å være lavere i den andre behandlingsperioden enn den første behandlingsperioden med Zyclara.

Systemiske reaksjoner

Influensalignende systemiske tegn og symptomer kan ledsage eller til og med komme før intense lokale hudreaksjoner og kan omfatte tretthet, kvalme, feber, myalgier, artralgier og frysninger. Doseavbrytelse eller dosejustering bør vurderes (se pkt. 4.8).

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

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt hjerte- lever- eller nyrefunksjon var ikke inkludert i de kliniske studiene. Forsiktighet bør utvises ved bruk hos disse pasientene.

Bruk hos immunsupprimerte pasienter og/eller hos pasienter med autoimmune sykdommer

Sikkerhet og effekt med Zyclara hos immunsupprimerte pasienter (f.eks. organtransplanterte pasienter) og/eller pasienter med autoimmune sykdommer er ikke fastslått. Derfor skal imiquimodkrem brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.5). Hos disse pasientene bør nytten av behandlingen vurderes mot risikoen for en eventuell organavstøtning eller ”graft-versus-host” reaksjon, eller en mulig forverring av deres autoimmune sykdom.

Ny behandling

Det finnes ingen data på ny behandling av aktinisk keratose som har forsvunnet etter 2 behandlingsperioder og som deretter kommer tilbake.

Hjelpestoffer

Stearylalkohol og cetylalkohol kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt).

Metylparahydroksybenzoat (E 218) og propylparahydroksybenzoat (E 216) kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Dette omfatter studier med immunsuppressive legemidler. Interaksjon med systemiske legemidler anses begrenset pga den minimale perkutane absorpsjonen av imiquimod.

På grunn av de immunstimulerende egenskapene skal imiquimodkrem benyttes med forsiktighet hos pasienter som får immunsuppressive legemidler (se punkt 4.4).

Samtidig bruk av Zyclara og andre imiquimodkremer i samme behandlingsområde skal unngås siden de inneholder samme virkestoff (imiquimod) og kan øke risikoen for, og alvorlighetsgraden av lokale hudreaksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
For imiquimod er det ingen data tilgjengelig om eksponering under graviditet. Dyreforsøk tyder ikke på noen direkte eller indirekte skadevirkninger på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller utvikling etter fødselen (se 5.3).
Det skal utvises forsiktighet ved forskriving av Zyclara til gravide kvinner. Zyclara skal kun brukes under svangerskapet hvis de potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming
Spesifikke anbefalinger vedrørende amming kan ikke gis.

Fertilitet
Ingen kliniske data er tilgjengelige, potensiell risiko for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen:
Dataene som beskrives nedenfor reflekterer eksponering overfor Zyclara eller vehikkel hos 319 forsøkspersoner som var inkludert i 2 dobbeltblinde studier. Forsøkspersonene påførte opptil 2 engangsposer med Zyclara 3,75 % krem eller vehikkel på huden i det påvirkede området (enten hele ansiktet eller hodebunnen, men ikke begge) i 2 2-ukers behandlingsperioder adskilt av en 2-ukers behandlingspause.

De fleste pasienter som bruker Zyclara til behandling av AK opplever lokale hudreaksjoner (oftest erytem, skorper og avflassing/tørrhet) på påføringsområdet. Bare 11 % (17/160) av pasientene i kliniske studier med Zyclara ville imidlertid ha hvileperioder (behandlingsavbrytelse) på grunn av lokale bivirkninger. Noen systemiske bivirkninger, inkludert hodepine og tretthet, ble rapportert av pasienter som ble behandlet med imiquimod.

Tabulert liste over bivirkninger

Data som vises i tabellen nedenfor viser:
- eksponering for Zyclara eller vehikkel i ovennevnte studier (frekvensene svært vanlige til mindre vanlige, og høyere frekvens etter vehikkel).
- erfaring med imiquimod 5 % krem

Hyppighet er definert som:

Svært vanlige (≥1/10),
Vanlige (≥1/100 til <1/10),
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100),
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000),
Svært sjeldne (<1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organsystemklasse	**Hyppighet**	**Bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Herpes simplex
	Mindre vanlige	Infeksjon
		Pustler
	Ikke kjent	Hudinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Lymfadenopati
	Ikke kjent	Redusert hemoglobin
		Redusert antall hvite blodceller
		Redusert antall nøytrofile
		Reduserte trombocytter
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Forverring av autoimmune sykdommer
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Anoreksi
		Økt blodsukker
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Søvnløshet
	Mindre vanlige	Depresjon
		Irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
		Svimmelhet
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Konjunktival irritasjon
		Ødem på øyelokk
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Nesetetthet
		Smerter i hals og strupe
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Økning i leverenzymer
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
		Diaré
		Oppkast
	Mindre vanlige	Munntørrhet.
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Erytem
		Skorper
		Hudavflassing
		Hudødem
		Hudsår
		Hypopigmentert hud
	Vanlige	Dermatitt
	Mindre vanlige	Ansiktsødem
	Sjeldne	Dermatologisk reaksjon utenom påføringsområdet
	Ikke kjent	Hårtap
		Erytem multiforme
		Stevens Johnson syndrom
		Kutan lupus erythematosus
		Hyperpigmentert hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi
		Artralgi
	Mindre vanlige	Ryggsmerter

		Smerter i armer og ben
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Erytem på påføringsstedet
		Skorpedannelse på påføringsstedet
		Avflassing på påføringsstedet
		Tørrhet på påføringsstedet
		Ødem på påføringsstedet
		Sår på påføringsstedet
		Sekresjon fra påføringsstedet
	Vanlige	Reaksjon på påføringsstedet
		Kløe på påføringsstedet
		Smerte på påføringsstedet
		Hevelse på påføringsstedet
		Brennende følelse på påføringsstedet
		Irritasjon på påføringsstedet
		Utslett på påføringsstedet
		Tretthet
		Feber
		Influensaliknende sykdom
		Smerter
		Brystsmerter
	Mindre vanlige	Dermatitt på påføringsstedet
		Blødning på påføringsstedet
		Papler på påføringsstedet
		Parestesi på påføringsstedet
		Hyperestesi på påføringsstedet
		Inflammasjon på påføringsstedet
		Arr på påføringsstedet
		Hudskade på påføringsstedet
		Vesikler på påføringsstedet
		Varme på påføringsstedet
		Asteni
		Frysninger
		Letargi
		Ubehag
		Inflammasjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i blod

Redusert hemoglobin, antall hvite blodceller, absolutte nøytrofile og blodplater er observert i kliniske studier som undersøkte bruken av imiquimod 5 % krem. Disse reduksjonene betraktes ikke som klinisk signifikante hos pasienter med normale hematologiske reserver. Pasienter med reduserte hematologiske reserver er ikke studert i kliniske studier. Det er rapportert reduksjoner i hematologiske parametre som krever kliniske intervensjoner i rapporter etter markedsføring.

Hudinfeksjoner

Hudinfeksjoner ved behandling med imiquimod har vært observert. Selv om alvorlige følgetilstander ikke har vært rapportert, bør man alltid vurdere mulighet for infeksjon i skadet hud.

Hypopigmentering og hyperpigmentering

Det er rapportert lokalisert hypo- og hyperpigmentering etter bruk av imiquimod 5 % krem. Oppfølgingsopplysninger tyder på at disse endringene i hudfarge kan være permanente hos noen pasienter.

Hudreaksjoner utenom påføringsstedet

Sjeldne tilfeller av dermatologiske reaksjoner utenom påføringsområdet, inkludert erytem multiforme, er rapportert i kliniske studier med behandling med imiquimod 5 % krem.

Alopeci
Kliniske studier som undersøkte bruken av imiquimod 5 % krem i behandlingen av aktinisk keratose, har påvist en hyppighet på 0,4 % (5/1214) av hårtap på påføringsstedet eller omkringliggende område.

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

4.9 Overdosering

Ved overflateapplisering er en systemisk overdosering usannsynlig pga. den minimale perkutane absorpsjon. Studier med kaniner anslår dermal letal imikvimoddose til å være større enn 5 g/kg kroppsvekt. Vedvarende dermal overdosering med imikvimodkrem kan resultere i alvorlige lokale hudreaksjoner og kan øke risikoen for systemiske reaksjoner.

Etter utilsiktet oralt inntak kan det opptre symptomer som kvalme, oppkast, hodepine, muskelsmerter og feber etter en enkeltdose på 200 mg imiquimod som tilsvarer innholdet av mer enn 21 engangsposer med Zyclara. Den alvorligste kliniske bivirkning rapportert etter inntak av flere orale doser ≥200 mg var hypotensjon. Trykket ble normalisert etter oral eller intravenøs væsketilførsel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotika og kjemoterapeutika, dermatologiske, ATC-kode: D06B B10

Farmakodynamiske effekter
Imiquimod modifiserer immunresponsen. Det er hovedforbindelsen i imidazolinfamilien. Studier av metningsbindinger antyder at det finnes membranreseptorer for imiquimod på responderende celler, disse kalles toll-lignende reseptorer (toll-like receptor, TLR) 7 og 8. Imiquimod induserer frigjøringen av interferon alfa (IFN-α) og andre cytokiner fra en rekke celler hos mennesker og dyr (f.eks. fra humane monocytter/makrofager og keratinocytter). Lokal påføring *in vivo* av imiquimodkrem på musehud førte til økte konsentrasjoner av IFN og tumornekrosefaktor (TNF), sammenliknet med hud på ubehandlede mus. Utvalget av induserte cytokiner varierer med opphavet til cellevevet. I tillegg ble frigjøringen av cytokiner indusert etter dermal påføring og oral administrasjon av imiquimod i forskjellige laboratoriedyr og i humanstudier. Imiquimod er effektivt mot virusinfeksjoner i dyremodeller, og virker som et antitumormiddel, prinsipielt ved induksjon av frigjøring av alfa-interferon og andre cytokiner.

Økning i systemiske nivåer av alfa-interferon og andre cytokiner som følge av lokal påføring av imiquimod, ble også observert i humandata.

Klinisk effekt og sikkerhet
Effekten av Zyclara ble undersøkt i to dobbeltblinde, randomiserte vehikkelkontrollerte kliniske studier Pasientene hadde 5-20 typiske synlige eller palpable AK-lesjoner i et område større enn 25 cm^2, enten i ansiktet eller hodebunnen. 319 forsøkspersoner med AK ble behandlet med opptil 2 engangsposer med imiquimod 3,75 % krem 1 gang daglig eller en matchende vehikkelkrem i 2 2-ukers behandlingsperioder, adskilt av en 2-ukers behandlingspause. I de kombinerte studiene var den

fullstendige fjerningshastigheten for hele ansiktet eller hodebunnen med imiquimod 3,75 % krem 35,6 % (57/160 pasienter, KI 28,2 %, 43,6 %), med vehikkel 6,3 % (10/159 pasienter, KI 3,1 %, 11,3 %) ved oppfølgingsbesøket 8 uker etter avsluttet behandling. Det ble ikke observert noen samlede forskjeller i effekt eller sikkerhet mellom pasienter ≥ 65 år og yngre pasienter. Skvamøst cellekarsinom (SCC) ble rapportert hos 1,3 % (2/160) av pasientene som ble behandlet med imiquimod, og 0,6 % (1/159) hos de som ble behandlet med vehikkel. Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant.

I en oppfølgingsstudie hvor pasienter som tidligere hadde oppnådd tilheling med Zyclara 3,75 %, ble fulgt opp i minst 14 måneder uten ytterligere AK-behandling, viste 40,5 % vedvarende tilheling innenfor hele behandlingsområdet (enten hele ansiktet eller hodebunnen). Det finnes ikke noen data på langtidstilheling utover dettee.

Pediatrisk populasjon
Aktinisk keratose er en tilstand som vanligvis ikke sees i den pediatriske populasjonen, og den er ikke studert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Mindre enn 0,9 % av en lokalt applisert enkel dose av radiomerket imiquimod ble absorbert gjennom huden hos mennesker.
Systemisk eksponering (perkutan penetrasjon) ble beregnet ut fra utskilt karbon-14[^{14}C]-imiquimod i urin og avføring.

I en farmakokinetisk studie med imiquimod 3,75% krem ble det observert lav systemisk absorpsjon av imiquimod hos pasienter med AK etter påføring av 2 engangsposer 1 gang daglig (18,75 mg imiquimod/dag) i opptil 3 uker på hele ansiktet og/eller hodebunnen (omtrent 200 cm^2). Steady-state-nivåer ble nådd i løpet av 2 uker og tid til maksimale konsentrasjoner (T_{max}) var mellom 6 og 9 timer etter siste påføring.

Distribusjon
Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av imiquimod ved avslutningen av studien var 0,323 ng/ml.

Biotransformasjon
Peroralt administrert imiquimod er raskt og i stor utstrekning metabolisert til to hovedmetabolitter.

Eliminasjon
Den lille mengden som ble absorbert til den systemiske sirkulasjonen ble hurtig utskilt gjennom både urin og avføring i et gjennomsnittlig forhold på tilnærmet 3:1.
Tilsynelatende halveringstid etter lokal dosering av 3,75 % imiquimodkrem i den farmakokinetiske studien, ble beregnet til ca. 29 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

En 18-måneders karsinogenisitetsstudie hos mus med administrasjon av imiquimod på huden 3 dager/uke, førte ikke til tumorutvikling på applikasjonsstedet. Bare hos hunnmus var hyppigheten av

hepatocellulære adenomer litt høyere sammenlignet med kontrollene. Insidensen samsvarer med spekteret av spontane tumorer som er kjent hos mus, korrelert med alder. Derfor betraktes disse funnene som tilfeldige. Da imiquimod absorberes dårlig gjennom human hud og ikke er mutagent er det sannsynlig at risikoen for systemisk eksponering er lav. Videre ble det ikke sett tumorer på noen steder i en 2-års oral karsinogenisitetsstudie hos rotter.

Imiquimodkrem ble undersøkt i en fotokarsinogenetisk studie der hårløse albinomus ble utsatt for simulert solstråling med ultrafiolett lys (UVR). Dyrene ble gitt imiquimodkrem tre ganger per uke og ble bestrålt 5 dager i uken i 40 uker. Musene ble fulgt i ytterligere 12 uker. Tumorer oppsto tidligere og i større antall hos gruppen som fikk vehikkelkrem sammenlignet med den lave UVR-kontrollgruppen. Betydningen av dette for mennesker er ukjent. Lokal administrasjon av imiquimodkrem, uavhengig av dose, medførte ingen tumorøkning, sammenlignet med vehikkelgruppen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Isostearinsyre
Benzylalkohol
Cetylalkohol
Stearylalkohol
Hvit, myk parafin
Polysorbat 60
Sorbitanstearat
Glyserol
Metylparahydroksybenzoat (E 218)
Propylparahydroksybenzoat (E 216)
Xantangummi
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 ºC.
En åpnet pose skal ikke benyttes om igjen.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon

Eske med 14, 28 eller 56 engangsposer av polyester/hvit gjennomskinnelig polyetylen/aluminiumsfolie inneholdende 250 mg krem.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Meda AB
Pipers väg 2A
170 73 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/783/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23/08/2012

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

Det trykte pakningsvedlegget til legemidlet må oppgi navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release av den aktuelle batchen.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

D VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

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

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zyclara 3,75 % krem
imiquimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver engangspose inneholder 9,375 mg imiquimod i 250 mg krem (3,75 %)
Hvert gram krem inneholder 37,5 mg imiquimod.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Isostearinsyre, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, hvit, myk parafin, polysorbat 60, sorbitanstearat, glyserol, metylparahydroksybenzoat (E 218), propylparahydroksybenzoat (E 216), xantangummi, renset vann.

Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Krem
14 engangsposer
28 engangsposer
56 engangsposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Brukes kutant

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til engangsbruk.
Kast gjenværende krem i engangsposen etter bruk.

8. UTLØPSDATO

Exp

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/783/001 14 engangsposer
EU/1/12/783/002 28 engangsposer
EU/1/12/783/001 56 engangsposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zyclara

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

TEKST PÅ ENGANGSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zyclara 3,75 % krem
imiquimod
Til bruk på hud

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zyclara 3,75 % krem
imiquimod

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Zyclara er, og hva det brukes mot

Zyclara 3,75 % krem inneholder virkestoffet imiquimod.

Dette legemidlet forskrives til behandling av aktinisk keratose hos voksne.

Dette legemidlet stimulerer immunsystemet i kroppen din slik at den produserer egne stoffer som hjelper til med å bekjempe din aktiniske keratose.

Aktinisk keratose er rue hudområder som man kan finne hos personer som har vært utsatt for mye sol i løpet av deres levetid. Disse områdene kan være hudfarget, grålige, lyserøde, røde eller brune. De kan være flate og skjellete, eller klumpete, harde og vorteaktige.

Dette legemidlet skal bare benyttes til aktinisk keratose i ansiktet og hodebunnen når din lege har bestemt at det er den mest hensiktsmessige behandlingen for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Zyclara

Bruk ikke Zyclara

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet:
- hvis du tidligere har brukt dette legemidlet eller andre lignende preparater i en annen konsentrasjon.
- hvis du har problemer med immunsystemet ditt eller hvis du tar legemidler som undertrykker immunsystemet ditt (f.eks. etter en organtransplantasjon).
- hvis du har unormale blodverdier.

Generelle instruksjoner under behandlingen

- Hvis du nylig har gjennomgått kirurgi eller annen medisinsk behandling skal du vente til det behandlede området er tilhelet før du bruker dette legemidlet.
- Unngå kontakt med øyne, lepper og nesebor. Dersom kremen ved et uhell kommer i kontakt med disse områder, fjern kremen ved å rense godt med vann.
- Bare bruk kremen utvortes (på huden i ansiktet eller hodebunnen).
- Bruk ikke mer krem enn det legen har anbefalt.
- Dekk ikke det behandlede området med plaster eller bandasje etter at du har påført dette legemidlet.
- Hvis det behandlede området føles svært ubehagelig, bør du vaske av kremen med mild såpe og vann. Når ubehaget forsvinner kan du gjenoppta behandlingen din som anbefalt. Kremen bør ikke påføres oftere enn 1 gang daglig.
- Ikke bruk solarier eller solsenger, og unngå eksponering for sollys så mye som mulig under behandling med dette legemidlet. Hvis du går ut i løpet av dagen skal du bruke solkrem og gå med beskyttende klær og en bredbremmet hatt.

Lokale hudreaksjoner

Mens du bruker Zyclara kan du, i likhet med de fleste andre pasienter, oppleve lokale hudreaksjoner på grunn av måten Zyclara virker på huden din. Disse reaksjonene kan være et tegn på at legemidlet virker som det skal.

Mens du bruker Zyclara og til huden er tilhelet, er det sannsynlig at behandlingsområdet ser merkbart annerledes ut enn normal hud. Det er også mulig at eksisterende betennelser kan bli midlertidig verre. Dette legemidlet kan også forårsake influensaliknende symptomer (inkludert tretthet, kvalme, feber, muskel- og leddsmerter og skjelvinger) før og samtidig med lokale hudreaksjoner. Behandlingsrespons kan ikke vurderes adekvat før lokale hudreaksjoner er forsvunnet. Du bør fortsette behandlingen som forskrevet.

Dette legemidlet kan synliggjøre og behandle aktinisk keratose som du ikke har sett eller følt før, og disse kan senere forsvinne. Du bør fortsette påføringen i hele behandlingsforløpet, selv om alle aktiniske keratoser synes å være forsvunnet.

Barn og ungdom
Dette legemidlet ikke gis til barn under 18 år fordi sikkerhet og effekt hos pasienter under 18 år ikke er fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av imiquimod hos barn og unge.

Andre legemidler og Zyclara

Fortell legen din eller apoteket hvis du tar eller nylig har tatt andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Graviditet og amming

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

Amming
Spesifikke anbefalinger vedrørende amming kan ikke gis.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Zyclara inneholder methylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat, cetylalkohol og stearylalkohol.

Metylparahydroksybenzoat (E 218) og propylparahydroksybenzoat (E 216) kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede).
Stearylalkohol og cetylalkohol kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt).

3. Hvordan du bruker Zyclara

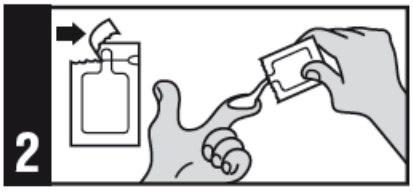
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Bruk ikke dette legemidlet før legen din har vist deg den riktige måten å bruke det på.

Zyclara skal bare brukes mot aktinisk keratose i ansiktet og hodebunnen.

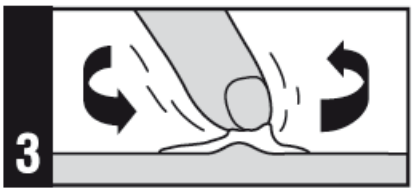
Dosering
Påfør Zyclara på det påvirkede området 1 gang daglig rett før sengetid.
Maksimal daglig dose er 2 engangsposer (500 mg = 2 engangsposer, hver på 250 mg).
Zyclara skal ikke påføres på områder større enn enten hele ansiktet **eller** hodebunnen.

Administrasjonsmåte

1. Vask hendende dine og behandlingsområdet nøye med mild såpe og vann før du går til sengs. Tørk hendende ordentlig og la området tørke.



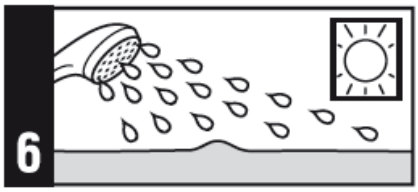
2. Åpne en ny engangspose med Zyclara og klem litt krem ut på fingertuppen. Du skal ikke bruke mer enn 2 engangsposer ved hver påføring.



3. Påfør et tynt lag med Zyclara på det aktuelle området. Masser den forsiktig inn i området inntil kremen blir borte. Unngå kontakt med øyne, lepper og nesebor.

4. Etter påføringen kaster du den åpne engangsposen. Vask hendene godt med såpe og vann.

5. La Zyclara være på huden i omtrent 8 timer. Ikke dusj eller bad i løpet av denne tiden. Ikke tildekk det behandlede området med plaster eller bandasje.



6. Etter omtrent 8 timer, vasker du området der du påførte Zyclara med mild såpe og vann.

Varighet av behandlingen:
Behandlingen starter med en daglig påføring i 2 uker, etterfulgt av en behandlingspause på 2 uker og avsluttes med en daglig påføring igjen i 2 uker.

Dersom du tar for mye av Zyclara

Hvis du smører for mye krem på, må du vaske av overskuddet med mild såpe og vann.
Når eventuelle hudreaksjoner er borte kan du fortsette med behandlingen etter det anbefalte vanlige skjemaet. Kremen bør ikke påføres oftere enn 1 gang daglig.

Hvis du svelger dette legemidlet ved et uhell skal du kontakte lege umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Zyclara

Hvis du glemmer en dose Zyclara, vent til neste kveld med å påføre den og fortsett deretter med din vanlige dosering. Kremen bør ikke påføres oftere enn 1 gang daglig. Hver behandlingsperiode skal ikke vare lenger enn 2 uker, selv om du har glemt å ta én eller flere doser.

Dersom du avbryter behandling med Zyclara

Rådfør deg med legen din før du avbryter behandlingen med Zyclara.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

Søk medisinsk hjelp øyeblikkelig dersom noen av disse alvorlige bivirkningene forekommer mens du bruker dette legemidlet:
Alvorlige hudreaksjoner med hudlesjoner eller flekker på huden din som begynner som små røde områder og utvikler seg til å se ut som små skiver, muligens med symptomer som kløe, feber, generell sykdomsfølelse, smerter i ledd, synsproblemer, brennende, smertefulle eller kløende øyne og munnsår. Hvis du opplever dette skal du avbryte bruken av dette legemidlet og kontakte legen din umiddelbart.

Hos noen personer ble det notert lave blodverdier. Dette kan gjøre deg mer mottagelig for infeksjoner, gi deg lettere blåmerker eller forårsake tretthet. Hvis du merker noen av disse symptomene skal du informere legen din.

Hvis det er puss eller andre tegn på infeksjon bør du diskutere det med legen din.

Mange av bivirkningene av dette legemidlet skyldes den lokale virkningen på huden din. Lokale hudreaksjoner kan være et tegn på at legemidlet virker som det skal. Hvis huden din reagerer sterkt

eller hvis hudreaksjonen oppleves som ubehagelig når du bruker dette legemidlet, skal du avbryte påføringen av kremen og vaske området med mild såpe og vann. Deretter skal du kontakte legen din eller apotek. Han kan gi deg råd om å avbryte påføringen av dette legemidlet i noen dager (dvs. ha en kort pause fra behandlingen).

Følgende bivirkninger er rapportert med imiquimod:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
- Rødhet i huden, skorpdannelse, avflassing, sekresjon, hudtørrhet, hudhevelse, hudsår og redusert hudpigmentering på påføringsstedet

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- Ytterligere reaksjoner på påføringsstedet, f.eks. hudinflammasjon, kløe, smerte, brennende følelse, irritasjon og utslett
- Hovne kjertler
- Hodepine
- Svimmelhet
- Appetittløshet
- Kvalme
- Diaré
- Oppkast
- Influensalignende symptomer
- Feber
- Smerter
- Muskel- og leddsmerter
- Brystsmerter
- Søvnløshet
- Tretthet
- Virusinfeksjon (herpes simplex)
- Økt blodsukker

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)
- Forandringer på påføringsstedet, f.eks. blødning, små hovne områder på huden, inflammasjon, kribling og stikkende følelse, økt følsomhet overfor berøring, arrdannelse, varmefølelse, hudskade, blemmer og pustler.
- Svakhet
- Skjelving
- Energimangel (letargi)
- Ubehag
- Hovent ansikt
- Ryggsmerter
- Smerter i armer og ben
- Nesetetthet
- Halssmerter
- Øyeirritasjoner
- Hovne øyelokk
- Depresjon
- Irritabilitet
- Munntørrhet

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1 000 personer)
- Forverring av autoimmune sykdommer (en sykdom som skyldes en unormal immunrespons er en autoimmun sykdom)
- hudreaksjoner utenom påføringsstedet

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Forandringer i hudfarge
  Noen pasienter har opplevd forandringer i hudfarge på området hvor Zyclara ble påført. Som regel blir disse forandringene bedre med tiden, men hos noen pasienter kan de være permanente.
- Hårtap
  Noen få pasienter opplever hårtap på påføringsstedet eller omkringliggende område.
- Økning i leverenzymer
  Det er rapportert økte leverenzymer.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zyclara

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Zyclara etter utløpsdatoen (Exp) som er angitt på ytterpakningen og posen.
Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
Oppbevares ved høyst 25 ºC.

En åpnet pose skal ikke benyttes om igjen.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zyclara

- Virkestoffet er imiquimod. Hver engangspose inneholder 9,375 mg imiquimod i 250 mg krem (100 mg krem inneholder 3,75 mg imiquimod)
- Andre innholdsstoffer er isostearinsyre, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, hvit myk parafin, polysorbat 60, sorbitanstearat, glyserol, metylparahydroksybenzoat (E 218), propylparahydroksybenzoat (E 216), xantangummi, renset vann.

Hvordan Zyclara ser ut og innholdet i pakningen

- Hver engangspose med Zyclara 3,75 mg krem inneholder 250 mg av en hvit til blekgul krem med ensartet utseende.
- Hver eske inneholder 14, 28 eller 56 engangsposer av polyester/hvit gjennomskinnelig polyetylen/aluminiumsfolie. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Meda AB
Pipers väg 2A
170 73 Solna
Sverige

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Meda Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166
Terhulpsesteenweg
B-1170 Brussels
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5 04 08 11

България
MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH
представителство за България
Одрин 71-75
1303 София
Тел: +359 2 4177977

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

Česká republika
MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441 / 46
100 10 Praha 10
Tel: +420 234 064 203

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

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

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

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

Norge
Meda AS
Askerveien 61
1384 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Eesti
Meda Pharma SIA
Parda tn 4
10151 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

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

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

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

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

Hrvatska
Medical Intertrade d.o.o.
Dr. Franje Tuđmana 3
10431 Sveta Nedelja
Tel: +385 1 3374 010

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

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

Italia
Meda Pharma S.p.A.
Via Felice Casati, 20
20124 Milano
Tel: +39 02 57 416 1

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

Polska
Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.
ul. Domaniewska 39A
02-672 Warszawa
Tel: +48 22 697 7100

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

România
MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH
Reprezentanta Romania
Calea Floreasca 141-143, et4
014467 Bucuresti
Tel.: +40 21 230 90 30

Slovenija
MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH,
Podružnica Ljubljana
Cesta 24. junija 23
Ljubljana
Tel: +386 59 096 951

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

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

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

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

Latvija
SIA Meda Pharma
Vienibas gatve 109
Riga LV-1058
Tālr: +371 67616137

Lietuva
Meda Pharma SIA
Ukmergės street 369A
LT-12142 Vilnius
Tel. + 370 52059367

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent (MM/ÅÅÅÅ)

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