

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zyclara 3,75 % kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 9,375 mg imikvimod i 250 mg kräm (3,75 %).

Varje gram kräm innehåller 37,5 mg imikvimod.

Hjälpämnen med känd effekt:

Metylparahydroxibensoat (E 218) 2,0 mg/ g kräm

Propylparahydroxibensoat (E 216) 0,20 mg/ g kräm

Cetylalkohol 22,0 mg/ g kräm

Stearylalkohol 31,0 mg/g kräm

Bensylalkohol 20,0 mg/g kräm

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kräm.

Vit till svagt gul kräm med enhetligt utseende.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zyclara är indicerat för topikal behandling av kliniskt representativa, icke-hyperkeratotiska, icke-hypertrofiska, synliga eller palperbara aktiniska keratoser (AK) i ansiktet eller på skalpen hos immunkompetenta vuxna när andra lokala behandlingsalternativ är kontraindicerade eller mindre lämpliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Zyclara (per applikation: upp till två dospåsar, 250 mg imikvimodkräm per dospåse) ska appliceras en gång per dag före sänggående på huden på det berörda behandlingsområdet i två behandlingscykler om två veckor vardera, separerade av två veckor utan behandling eller enligt läkares anvisningar.

Behandlingsområde är ansikte eller skalp med skalliga områden.

Lokala hudreaktioner i behandlingsområdet är delvis förväntade och vanliga på grund av dess verkningsätt (se avsnitt 4.4). En viloperiod på flera dagar kan tas vid behov om patientens obehag eller svårighetsgraden av den lokala hudreaktionen kräver detta. Ingen av de två veckor långa behandlingsperioderna ska emellertid förlängas på grund av missade doser eller viloperioder.

En övergående ökning av aktiniska keratoser kan observeras under behandlingen på grund av imikvimods sannolika effekt för att exponera och behandla subkliniska lesioner. Respons på behandling kan inte bedömas på ett adekvat sätt förrän lokala hudreaktioner har lagt sig. Patienterna ska fortsätta behandling som förskrivet. Behandlingen ska fortsätta genom hela behandlingskuren även om alla aktiniska keratoser förefaller ha försvunnit.

Det kliniska behandlingsresultatet måste bedömas efter återbildning av den behandlade huden, cirka åtta veckor efter slutförd behandling och därefter med lämpliga intervaller baserat på klinisk bedömning. Lesioner som inte svarat helt och hållet på behandling åtta veckor efter den andra behandlingscykeln ska nogra utvärderas på nytt och ytterligare en 2-veckorsbehandling med Zyclara kan övervägas.

En annan behandling rekommenderas om behandlad(e) lesion(er) visar otillräckligt svar på Zyclara. Aktiniska keratos-lesioner som har läkt efter två stycken 2-veckors behandlingscykler med Zyclara och som senare återkommer, kan behandlas igen med ytterligare en eller två stycken 2-veckors behandlingscykler med Zyclara efter åtminstone 12 veckors behandlingsuppehåll.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion var inte inkluderade i kliniska studier. Dessa patienter ska övervakas noggrant av erfaren läkare.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten hos imikvimod mot aktinisk keratos hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Zyclara är endast avsett för utvärtes bruk. Kontakt med ögon, läppar och näsborrar ska undvikas.

Behandlingsområdet ska inte täckas med bandage eller på annat sätt ockluderas.

Den förskrivande läkaren ska demonstrera korrekt appliceringsteknik för patienten för att maximera nyttan med Zyclara-behandlingen.

Zyclara ska appliceras en gång per dag före sänggående på huden på det berörda behandlingsområdet och stanna kvar på huden i cirka åtta timmar. Under denna tid ska dusch och bad undvikas. Innan krämen appliceras ska patienten tvätta behandlingsområdet med mild tvål och vatten och därefter låta området torka helt och hållet. Zyclara ska appliceras som ett tunt lager över hela behandlingsområdet och masseras in tills krämen inte syns. Upp till två dospåsar med Zyclara kan appliceras på behandlingsområdet (ansikte eller skalp, men inte båda) vid varje daglig applicering. Delvis använda dospåsar ska kasseras och får inte återanvändas. Zyclara ska stanna kvar på huden i cirka åtta timmar. Efter dessa åtta timmar är det mycket viktigt att krämen avlägsnas genom att tvätta området och händerna med mild tvål och vatten.

Händerna ska tvättas nogra före och efter applicering av kräm.

Missad dos

Om patienten råkar missa en dos ska han/hon vänta tills nästa kväll med att applicera Zyclara och därefter fortsätta enligt det ordinarie schemat. Krämen ska inte appliceras mer än en gång per dag. Ingen av behandlingscyklerna får förlängas utöver de två veckorna på grund av missade doser eller viloperioder.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna instruktioner för behandling

För lesioner som är kliniskt atypiska för AK eller som misstänks vara maligna ska biopsi tas för att bestämma lämplig behandling.

Kontakt med ögon, läppar eller näsborrar ska undvikas eftersom imikvimod inte har utvärderats för behandling av aktiniska keratoser på ögonlock, insidan av näsborrar eller öron, eller innanför läpparnas röda område.

Behandling med imikvimodkräm rekommenderas inte förrän huden har läkt efter eventuella tidigare medicinska produkter eller kirurgisk behandling. Applicering på skadad hud kan resultera i ökad systemisk absorption av imikvimod, vilket i sin tur ökar risken för biverkningar (se avsnitt 4.8 och 4.9).

På grund av oro för förhöjd känslighet för solbränna uppmuntras användning av solskydd, och patienten ska minimera eller undvika exponering för naturligt eller konstgjort solljus (solarier eller UVA/B-behandling) medan Zyclara används. Den behandlade hudytan ska skyddas mot solexponering.

Imikvimod rekommenderas inte för behandling av AK-lesioner med markerad hyperkeratos eller hypertrofi som ses vid *cornu cutanea* (hudhorn).

Lokala hudreaktioner

Under behandling och fram till läkning ser den berörda huden sannolikt märkbart annorlunda ut än normal hud. Lokala hudreaktioner är vanliga men dessa reaktioner avtar vanligtvis i intensitet under behandling eller lägger sig efter avslutad behandling med imikvimodkräm. I sällsynta fall kan intensiva lokala inflammatoriska reaktioner, inklusive vätskande hud eller huderosion, förekomma redan efter några få appliceringar med imikvimodkräm.

Det finns ett samband mellan fullständig clearancefrekvens och intensiteten hos lokala hudreaktioner (t.ex. erytem). Dessa lokala hudreaktioner kan vara relaterade till stimuleringen av lokal immunrespons. Dessutom kan imikvimod förvärra inflammatoriska hudtillstånd. Om patientens obehag eller intensiteten av den lokala hudreaktionen fordrar det, kan en viloperiod på flera dagar tas. Behandling med imikvimodkräm kan återupptas när hudreaktionen har lagt sig något. Intensiteten av lokala hudreaktioner tenderar att vara lägre i den andra cykeln än i den första behandlingscykeln med Zyclara.

Systemiska reaktioner

Influensaliknande systemiska tecken och symtom kan åtfölja, eller till och med föregå, intensiva lokala hudreaktioner och kan innefatta trötthet, illamående, feber, muskelsmärta, ledsmärta och frossa. Ett avbrott i dosering eller dosjustering ska då övervägas (se avsnitt 4.8).

Patienter med nedsatt hematologisk reserv ska övervakas noggrant av erfaren läkare (se avsnitt 4.8).

Särskilda populationer

Patienter med kardiell, hepatisk eller renal svikt var inte inkluderade i kliniska studier. Dessa patienter ska övervakas noggrant av erfaren läkare.

Användning på immunkomprometterade patienter och/eller patienter med autoimmuna tillstånd

Säkerheten och effekten hos Zyclara på immunkomprometterade patienter (t.ex. organtransplantationspatienter) och/eller patienter med autoimmuna tillstånd har inte fastställts. Imikvimodkräm ska därför användas med försiktighet på dessa patienter (se avsnitt 4.5). Balansen mellan nyttan av imikvimodbehandling och risken förbunden med en eventuell avstötning av organ eller transplanterat-mot-värd sjukdom eller en möjlig försämring av patienternas autoimmuna tillstånd bör övervägas för dessa patienter.

Återbehandling

Information om återbehandling av aktiniska keratos-lesioner som har läkt efter två stycken 2-veckors behandlingscykler med Zyclara och som därefter återkommer, ges i avsnitt 4.2 och 5.1.

Hjälpämnen

Stearylalkohol och cetylalkohol kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit).

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

Metylparahydroxibensoat (E 218) och propylparahydroxibensoat (E 216) kan orsaka allergiska reaktioner (möjligen fördröjda).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har genomförts. Detta inkluderar studier med immunosuppressiva läkemedel. Interaktioner med systemiska läkemedel torde begränsas av den minimala perkutana absorptionen av imikvimodkräm.

På grund av dess immunostimulerande egenskaper ska imikvimodkräm användas med försiktighet till patienter som erhåller immunosuppressiva läkemedel (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av Zyclara och andra imikvimodkrämer på samma behandlingsområde ska undvikas eftersom de innehåller samma aktiva substans (imikvimod) och kan öka risken för och svårighetsgraden hos lokala hudreaktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För imikvimod finns inga kliniska data på exponerade graviditeter tillgängliga. Djurstudier uppvisar inga direkt eller indirekt skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av Zyclara till gravida kvinnor. Zyclara ska användas under graviditet endast om den potentiella fördelen berättigar den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om imikvimod/ metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/ spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut ska tas att antingen avbryta amningen eller avbryta/ avstå behandling med Zyclara där fördelarna med amning för barnet och fördelarna av behandling hos kvinnan har beaktats.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga, den potentiella risken för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zyclara inte har någon eller endast försumbar inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

De data som beskrivs nedan återspeglar exponeringen för Zyclara eller vehikel hos 319 försökspersoner som ingick i två dubbelblindade studier. Försökspersonerna applicerade upp till två dospåsar med Zyclara 3,75 % kräm eller vehikel dagligen på det berörda hudområdet (antingen ansikte eller skalp med skalliga områden, men inte båda) i två 2-veckors behandlingscykler som åtskildes av två behandlingsfria veckor.

I kliniska studier upplevde de flesta patienter (159/160), som använde Zyclara för behandling av AK, lokala hudreaktioner (det vanligaste var erytem, sårskorpor och exfoliation/torrhet på appliceringsställe) på appliceringsstället. Endast 11 % (17/160) av patienterna i kliniska studier med Zyclara behövde emellertid viloperioder (behandlingsavbrott) på grund av lokala biverkningar. Vissa systemiska biverkningar, inklusive huvudvärk 6 % (10/160), utmattning (fatigue) 4 % (7/160), rapporterades av patienter som behandlats med Zyclara i kliniska studier.

Tabulerad företeckning över biverkningar

Data som presenteras i tabellen nedan återspeglar:

- exponering för Zyclara eller vehikel i ovan nämnda studier (frekvenser mycket vanliga till mindre vanliga och vid högre frekvens efter vehikel).
- erfarenhet av imikvimod 5 % kräm

Frekvenser är definierade som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$);

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$);

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$);

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Herpes simplex
	Mindre vanliga	Infektion Pustlar
	Ingen känd frekvens	Hudinfektion
Blod- och lymfsystemet	Vanliga	Lymfadenopati
	Ingen känd frekvens	Sänkt hemoglobin
		Sänkning av antalet vita blodkroppar
		Sänkning av antalet neutrofiler Sänkning av antalet trombocyter
Immunsystemet	Sällsynta	Försämring av autoimmunt tillstånd
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
		Förhöjt blodglukos
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnlöshet
	Mindre vanliga	Depression
		Irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
		Yrsel
Ögon	Mindre vanliga	Konjunktival irritation
		Ögonlocksödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Nästäppa
		Faryngolaryngeal smärta
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Förhöjda leverenzymvärden
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
		Diarré
		Kräkningar
	Mindre vanliga	Muntorrhet
		Buksmärta
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Erytem
		Sårskorpor
		Hudexfoliering
		Hudödem
		Hudsår
		Hypopigmentering av hud
	Vanliga	Dermatit
	Mindre vanliga	Ansiktsödem
	Sällsynta	Dermatologisk reaktion på andra ställen
Ingen känd	Alopeci	

	frekvens	Erytema multiforme
		Stevens-Johnsons syndrom
		Kutan lupus erytematos
		Hyperpigmentering av hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelvärk
		Ledsmärta
	Mindre vanliga	Ryggont
		Smärta i extremitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Erytem på appliceringsställe
		Skorpbildning på appliceringsställe
		Exfoliering på appliceringsställe
		Torrhet på appliceringsställe
		Ödem på appliceringsställe
		Hudsår på appliceringsställe
		Vätskande hud på appliceringsställe
	Vanliga	Reaktion på appliceringsställe
		Klåda på appliceringsställe
		Smärta på appliceringsställe
		Svullnad på appliceringsställe
		Sveda på appliceringsställe
		Irritation på appliceringsställe
		Utslag på appliceringsställe
		Utmattning
		Pyrexia
		Influensaliknande sjukdom
	Mindre vanliga	Smärta
		Bröstsmärta
		Dermatit på appliceringsställe
		Blödning på appliceringsställe
		Papulor på appliceringsställe
		Paraesthesi på appliceringsställe
		Hyperesthesi på appliceringsställe
		Inflammation på appliceringsställe
		Ärr på appliceringsställe
		Hudnedbrytning på appliceringsställe
Vesiklar på appliceringsställe		
Värmekänsla på appliceringsställe		
Asteni		
Frossa		
Letargi		
Obehag		
Inflammation		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blod- och lymfsystemet

Reduktion av hemoglobin, antalet vita blodkroppar, totala antalet neutrofiler och trombocyter har observerats i kliniska studier som undersökt användningen av imikvimod 5 % kräm. Dessa sänkta värden anses inte vara kliniskt signifikanta för patienter med normal hematologisk reserv. Patienter med nedsatt hematologisk reserv har inte studerats i kliniska studier. Nedsatta hematologiska parametrar som krävt klinisk intervention har rapporterats efter marknadsföring.

Hudinfektioner

Hudinfektioner har observerats under behandling med imikvimod. Även om allvarliga följsjukdomar inte har skett, ska risken för infektion i skadad hud alltid tas med i beräkningen

Hypopigmentering och hyperpigmentering

Rapporter har mottagits på lokaliserad hypopigmentering och hyperpigmentering efter användning av imikvimod 5 % kräm. Uppföljningsinformation tyder på att dessa hudfärgförändringar kan vara permanenta hos en del patienter.

Dermatologisk reaktion på andra ställen

Sällsynta fall av dermatologisk reaktion på andra ställen inklusive erythema multiforme, har rapporterats i kliniska studier med imikvimod 5 % kräm behandling.

Alopeci

Kliniska studier som undersöker användningen av imikvimod 5 % kräm för behandling av aktinisk keratos har detekterat en 0.4 % (5/1214) frekvens av alopeci vid behandlingsstället eller det omgivande området.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Vid topikal applicering är systemisk överdosering med imikvimodkräm osannolik på grund av minimal perkutan absorption. Studier på kaniner visar på en dermal letal imikvimoddos på mer än 5 g/kg. Inhållande topikal överdosering av imikvimodkräm kan resultera i allvarliga lokala hudreaktioner och kan öka risken för systemiska reaktioner.

Efter oavsiktlig förtäring kan illamående, kräkning, huvudvärk, muskelvärk och feber förekomma efter en singeldos på 200 mg imikvimod, vilket motsvarar innehållet i fler än 21 dospåsar med Zyclara. Den allvarligaste kliniska biverkningen som rapporterades efter multipla orala doser på ≥ 200 mg var hypotoni, vilken försvann efter oral eller intravenös vätskeadministrering.

Vid behandling av överdosering ges symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibiotika och kemoterapeutika för dermatologisk användning, antiviraler, ATC-kod: D06BB10

Farmakodynamiska effekter

Imikvimod är en immunresponsmodifierare. Den är den ledande substansen i imidazolinfamiljen. Studier på mättnadsbar bindning tyder på att det finns membranreceptorer för imikvimod på motsvarande celler: De benämns toll-lik receptor 7 och 8. Imikvimod inducerar frigörandet av interferon-alfa (IFN- α) och andra cytokiner från en rad olika humana celler och djurceller (t.ex. från humana monocyter/makrofager och keratinocyter). Topikal in vivo-applicering av imikvimodkräm på mushud resulterade i ökade koncentrationer av IFN och tumörnekrosfaktor (TNF) jämfört med hud på obehandlade möss. Panelen med inducerade cytokiner varierar beroende på cellvävnadens ursprung. Dessutom inducerades frigörande av cytokiner efter dermal applicering och oral administrering av imikvimod på olika laboratoriedjur och i humanstudier. I djurmodeller är imikvimod effektivt mot virala infektioner och verkar som ett antitumöragens, huvudsakligen genom att frigöra alfainterferon och annan cytokines.

Ökningar i systemiska nivåer av alfainterferon och andra cytokiner efter topikal applicering av imikvimod observerades även i humandata.

Klinisk effekt och säkerhet

Effektiviteten hos Zyclara studerades i två dubbelblindade, randomiserade, vehikelkontrollerade kliniska studier. Patienterna hade 5-20 typiska synliga eller palperbara AK-lesioner på ett område som översteg 25 cm² i antingen ansiktet eller på skalliga områden på skalpen. 319 försökspersoner med AK behandlades med upp till två dospåsar en gång per dag med imikvimod 3,75 % kräm, eller motsvarande vehikelkräm i två 2-veckors behandlingscykler som åtskildes av två behandlingsfria veckor. För de kombinerade studierna var den fullständiga clearancefrekvensen för ansikte eller skalp med imikvimod 3,75 % kräm 35,6 % (57/160 patienter, CI 28,2 %, 43,6 %) med vehikel 6,3 % (10/159 patienter, CI 3,1 %, 11,3 %) vid besök åtta veckor efter slutförd behandling. Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effektivitet observerades mellan patienter som var minst 65 år och de yngre patienterna. Skvamöst cellkarcinom (SCC) rapporterades för 1,3 % (2/160) av patienter behandlade med imikvimod 3,75 %, och för 0,6 % (1/159) av patienter behandlade med vehikel. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant.

I en uppföljningsstudie i vilken patienter med initial clearance med imikvimod 3,75 % följdes upp under minst 14 månader utan någon ytterligare AK-behandling, uppvisade 40,5 % av patienterna fortsatt fullständig clearance av hela behandlingsområdet (antingen ansikte eller skalp). Det finns inga data för imikvimod 3,75 % om långsiktig clearance utöver detta.

I två öppna, randomiserade, kontrollerade kliniska studier jämfördes de långsiktiga effekterna av imikvimod 5 % (alltså inte med denna 3,75 % produkt) och topikal diklofenak (3 % gel). I dessa studier var det behandlade AK området lokaliserat på skalligt område på skalp eller i ansikte med angränsande område på cirka 40 cm² och ett medianantal på 7 kliniskt typiska AK lesioner i baseline. Behandlingarna utfördes enligt gällande rekommendationer. Dessa studier visade att imikvimod var bättre än topikal diklofenak med att förhindra histologisk progression av AK lesioner till in situ eller invasiv skivepitelcancer (SCC). Dessutom gav dessa studier stöd till användning upp till två ytterligare behandlingscykler med imikvimod då AK lesionerna inte var fullständigt utläkta eller om AK lesionerna återkom efter en framgångsrik initial behandling.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Zyclara för alla grupper av den pediatrika populationen för aktinisk keratos, information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mindre än 0,9 % av en topikalt applicerad enkeldos av radioaktivt märkt imikvimod absorberades genom huden på försökspersoner.

Systemisk exponering (perkutan penetration) beräknades på basen av utbytet av kol-14 från [¹⁴C] imikvimod i urin och avföring.

I en farmakokinetisk studie med imikvimod 3,75 % kräm med applicering av två dospåsar en gång per dag (18,75 mg imikvimod/dag) i upp till tre veckor i ansiktet och/eller på skalp (cirka 200 cm²), observerades låg systemisk absorption av imikvimod hos patienter med AK.

Jämviktsskoncentrationsnivåer erhöles på två veckor och tid till maximala koncentrationer (T_{max}) varierade mellan sex och nio timmar efter sista applicering.

Distribution

Genomsnittlig högsta serumimikvimodkoncentration i slutet av studien var 0,323 ng/ml.

Biotransformation

Oralt administrerad imikvimod metaboliseras snabbt och i stor utsträckning till två huvudmetaboliter.

Eliminering

Den lilla mängd läkemedel som absorberades i den systemiska cirkulationen utsöndrades omgående via såväl urin som faeces i ett genomsnittligt förhållande av ungefär 3 till 1.

Apparent halveringstid efter topikal dosering med 3,75 % imikvimodkräm i den farmakokinetiska studien beräknades till cirka 29 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, mutagenitet och teratogenitet.

I en fyra månader lång dermal toxicitetsstudie på råttor observerades signifikant minskad kroppsvikt och ökad mjältvikt vid 0,5 och 2,5 mg/kg; liknande effekter förekom inte i en fyra månader lång dermal studie på möss. Lokal dermal irritation, särskilt vid högre doser, observerades hos båda djurslagen.

En 18 månader lång studie på karcinogenitet hos mus med dermal administrering tre dagar per vecka inducerade inte några tumörer på appliceringsstället. Endast hos mushonor var förekomsterna av hepatocellulära adenoma något större än för kontrollmössen. Incidensen motsvarar väl det spektrum av spontana tumörer som är känt hos möss i motsvarighet till deras ålder. Därför betraktas dessa fynd som tillfälliga. Eftersom imikvimod har låg systemisk absorption från human hud, och inte är mutagen, är eventuell risk för människa orsakad av systemisk exponering sannolikt låg. Dessutom uppstod inga tumörer på något ställe under en två år lång oral karcinogenitetsstudie på råttor.

Imikvimodkräm utvärderades i en fotokarcinogenitets bioanalys på hårlösa albinomöss som exponerades för simulerad ultraviolett solstrålning (UVR). Djuren administrerades imikvimodkräm tre gånger per vecka och bestrålades fem dagar per vecka under 40 veckor. Mössen behölls i ytterligare 12 veckor. Tumörer uppstod tidigare och i större antal hos den grupp av möss som administrerades vehikelkrämen i jämförelse med den låga UVR-kontrollgruppen. Signifikansen för människa är okänd. Topikal administrering av imikvimodkräm orsakade ingen tumörökning vid någon dos, i jämförelse med vehikelkrämgruppen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isostearinsyra
Bensylalkohol
Cetylalkohol
Stearylalkohol
Vitt, mjukt paraffin
Polysorbat 60
Sorbitanstearat
Glycerol
Metylparahydroxibensoat (E 218)
Propylparahydroxibensoat (E 216)
Xantangummi
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej förvaras över 25 °C.
Öppnade dospåsar får inte återanvändas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningar med 14, 28 och 56 dospåsar av polyester/vit lågdensitetspolyetylen/aluminiumfolie för engångsbruk, innehållande 250 mg kräm.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda AB
Pipers väg 2A
170 73 Solna
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/783/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23/08/2012
Datum för den senaste förnyelsen: 22/03/2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE ANSVARIG FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE LEVERANS OCH
ANVÄNDNING**

- C. ANDRA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING**

- D. VILLKOR OCH BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE ANSVARIG FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

3M Healthcare Limited
Derby Road
Loughborough
Leicester
LE11 5SF
Storbritannien

MEDA Pharma GmbH & CO. KG
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE LEVERANS OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ANDRA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Risk Management Plan (RMP)**

MAH skall utföra de erforderliga farmakovigilans aktiviteterna och insatserna som anges i den överenskomna riskhanteringsplanen som presenterats i Module 1.8.2 i godkännandet för försäljning och alla överenskomna efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad RMP skall skickas in:

- på begäran av den Europeiska Läkemedelsmyndigheten;
- närhelst riskhanteringssystemet ändras, särskilt som ett resultat av ny information som erhålls som kan leda till en betydande förändring av nytta/risk profilen eller som resultat av en viktig (farmakovigilans- eller riskminimering) milstolpe har uppnåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zyclara 3,75% kräm
imikvimod

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

Varje dospåse innehåller 9,375 mg imikvimod i 250 mg kräm (3,75 %).
Varje gram kräm innehåller 37,5 mg imikvimod.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: isostearinsyra, bensylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, vitt mjukt paraffin, Polysorbate 60, sorbitanstearat, glycerol, metylhydroxibensoat (E218), propylhydroxibensoat (E216), xantangummi, renat vatten.

Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Kräm
14 dospåsar
28 dospåsar
56 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Kutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALLE

Enbart för engångsanvändning. Kräm som finns kvar i påsen efter användning ska kasseras.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/783/001 14 dospåsar
EU/1/12/783/002 28 dospåsar
EU/1/12/783/003 56 dospåsar

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Zyclara

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zyclara 3,75 % kräm
imikvimod
Kutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Lot

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zyclara 3,75 % kräm Imikvimod

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Zyclara är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Zyclara
3. Hur du använder Zyclara
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zyclara ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zyclara är och vad det används för

Zyclara 3,75 % kräm innehåller den aktiva substansen imikvimod, som är en immunresponssmodifierare som stimulerar immunförsvaret.

Detta läkemedel förskrivs för behandling av aktinisk keratos hos vuxna.

Det här läkemedlet stimulerar din kropps egna immunsystem så att det producerar naturliga substanser som hjälper till med att bekämpa din aktiniska keratos.

Aktiniska keratoser uppträder som områden med grov hud som uppträder på personer som har exponerats för stora mängder solsken under sitt liv. Dessa områden kan ha samma färg som din övriga hud eller vara gråaktiga, rosa, röda eller bruna. Hudområdena kan vara plana och fjälliga, eller upphöjda, grova, hårda och vårtliknande.

Det här läkemedlet ska endast användas på aktiniska keratoser i ansikte eller skalp om din läkare har beslutat att detta är den lämpligaste behandlingen för dig.

2. Vad du behöver veta innan du använder Zyclara

Använd inte Zyclara

- om du är allergisk mot imikvimod eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (se avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Zyclara:

- om du tidigare har använt detta läkemedel eller andra liknande läkemedel med en annan koncentration.

- om du har problem med ditt immunsystem eller om du tar läkemedel som hämmar ditt immunsystem (t.ex. efter en organtransplantation).
- om du har onormala blodvärden.

Allmänna instruktioner under behandling

- Om du nyligen opererats eller behandlats medicinskt, vänta tills det behandlade området har läkt innan du börjar använda det här läkemedlet.
- Undvik kontakt med ögon, läppar och näsborrar. Vid oavsiktlig kontakt, ta bort krämen genom att skölja med vatten.
- Använd endast krämen utvärtes (på huden i ansiktet eller på skalpen).
- Använd inte mer kräm än vad din läkare har förskrivit.
- Täck inte det behandlade området med bandage eller andra förband efter applicering av detta läkemedel.
- Om du känner ett alltför stort obehag på det behandlade stället, tvätta bort krämen med mild tvål och vatten. När obehaget har försvunnit kan du återuppta behandlingen enligt ditt rekommenderade behandlingsschema. Krämen ska inte appliceras mer än en gång per dag.
- Använd inte sollampor eller solarier och undvik exponering för solljus så mycket som möjligt under behandlingen med detta läkemedel. Om du vistas utomhus under dagen ska du använda solskydd och bära skyddande kläder och bredbrättad hatt.

Lokala hudreaktioner

När du använder Zyclara kan du uppleva lokala hudreaktioner på grund av läkemedlets verkningsmekanism på din hud. Dessa reaktioner kan vara ett tecken på att läkemedlet har avsedd verkan.

Medan du använder Zyclara och tills det har läkt, kommer behandlingsstället sannolikt att se annorlunda ut jämfört med din normala hud. Det finns även risk för att befintlig inflammation kan förvärras tillfälligt.

Det här läkemedlet kan även orsaka influensaliknande symtom (inklusive trötthet, illamående, feber, muskel- och ledsmärta och frossa) före eller i samband med lokala hudreaktioner.

Om du får influensaliknande symtom eller obehagskänsla eller kraftig lokal hudreaktion kan ett uppehåll på flera dagar tas. Du kan återuppta behandlingen med imikvimodkräm efter att hudreaktionen har lagt sig. Dock ska ingen av två-veckorsbehandlingarna förlängas på grund av missade doser eller perioder av uppehåll.

Intensiteten av lokala hudreaktioner kan vara mildare i andra behandlingsperioden än i den första behandlingsperioden med Zyclara.

Svar på behandling kan inte bedömas på ett adekvat sätt förrän lokala hudreaktioner har lagt sig. Du ska fortsätta din behandling som förskrivet.

Det här läkemedlet kan exponera och behandla aktiniska keratoser som inte har setts eller känts av förut, och dessa kan komma att försvinna längre fram. Du ska fullfölja hela behandlingsomgången även om alla aktiniska keratoser förefaller vara borta.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn under 18 år eftersom dess säkerhet och effekt för patienter under 18 år inte har fastställts. Det finns inga tillgängliga data om användning av imikvimod på barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Zyclara

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du tar immunsuppressiva läkemedel som hämmar ditt immunsystem, tala om det för din läkare innan behandling påbörjas.

Undvik att använda Zyclara samtidigt med andra imikvimodkrämer på samma behandlingsområde.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd innan du använder detta läkemedel.

Din läkare kommer att diskutera risker och fördelar av att använda Zyclara under graviditet. Djurstudier visar inte på direkt eller indirekt skadlig effekt på graviditet.

Det är inte känt om imikvimod passerar i bröstmjölks. Du ska inte använda Zyclara om du ammar eller planerar att amma. Din läkare kommer att diskutera med dig om du ska avbryta amning eller avbryta behandling med Zyclara.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har inte någon eller endast försumbar inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Zyclara innehåller metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat, cetylalkohol, stearylalkohol och bensylalkohol

Metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) kan orsaka allergiska reaktioner (möjlig fördröjda).

Cetylalkohol och stearylalkohol kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit).

Detta läkemedel innehåller 5 mg bensylalkohol i varje dospåse. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

3. Hur du använder Zyclara

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Använd inte detta läkemedel förrän din läkare har visat exakt hur du ska använda läkemedlet.

Det här läkemedlet ska endast användas mot aktiniska keratoser i ansikte och skalp.

Dosering

Applicera detta läkemedel på det berörda området en gång per dag strax före sänggående.

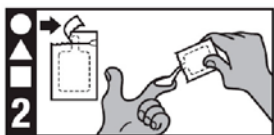
Högsta dagliga dos är två dospåsar (500 mg = två dospåsar om 250 mg vardera).

Detta läkemedel ska inte appliceras på större områden än ansiktet eller skalliga områden på skalpen.

Administreringsätt



1. Före sänggående, tvätta händerna och behandlingsområdet noga med mild tvål och vatten. Låt händerna och behandlingsområdet torka helt och hållet.



2. Öppna en ny dospåse med Zyclara strax före appliceringen och tryck ut lite kräm på fingertoppen. Högst två dospåsar ska användas per appliceringstillfälle.



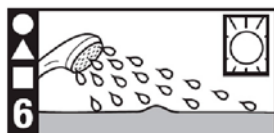
3. Applicera ett tunt lager Zyclara på det berörda området. Massera varligt in krämen i området tills krämen inte syns. Undvik kontakt med ögon, läppar och näsborrar.



4. Efter applicering av krämen ska du kassera den öppnade dospåsen. Tvätta händerna noga med tvål och vatten.



5. Låt Zyclara sitta kvar på huden i cirka åtta timmar. Du ska inte duscha eller bada under denna tid. Täck inte behandlingsområdet med bandage eller andra förband.



6. Efter cirka åtta timmar ska du tvätta området där du applicerade Zyclara med mild tvål och vatten.

Behandlingslängd

Behandlingen startar med daglig applicering i två veckor, följt av ett behandlingsfritt uppehåll på två veckor, och slutförs därefter med daglig applicering i ytterligare två veckor.

Om du använt för stor mängd av Zyclara

Om du har applicerat för mycket kräm tvättar du av överskottet med mild tvål och vatten. När alla eventuella hudreaktioner har lagt sig kan du fortsätta behandlingen enligt ditt rekommenderade behandlingsschema. Krämen ska inte appliceras mer än en gång per dag.

Om du av misstag råkat svälja detta läkemedel, kontakta omedelbart läkare.

Om du har glömt att använda Zyclara

Om du missar en dos med Zyclara, vänta tills nästa kväll med att applicera krämen och fortsätt därefter behandlingen enligt ditt ordinerade behandlingsschema. Krämen ska inte appliceras mer än en gång per dag. Varje behandlingscykel ska pågå i högst två veckor, och får inte förlängas även om du har missat doser.

Om du slutar att använda Zyclara

Tala med din läkare innan du avbryter behandlingen med Zyclara.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sök genast läkare om någon av dessa svåra biverkningar uppstår när du använder detta läkemedel: Allvarliga hudreaktioner (ingen känd frekvens) med hudlesioner eller fläckar på huden som börjar som små röda områden och därefter övergår till större röda områden (som kan se ut som små ”måltavlor”), möjligen med symptom som t.ex. klåda, feber, övergripande sjukdomskänsla, värkande leder, synrubbingar, brännande känsla, värkande eller kliande ögon och munsår. Om du känner av dessa symptom ska du genast avbryta användningen av detta läkemedel och omedelbart kontakta din läkare.

Hos vissa individer har sänkta blodvärden observerats (ingen känd frekvens). Det kan göra dig mer mottaglig för infektioner, göra att du lättare får blåmärken eller orsaka trötthet. Om du känner av något av dessa symptom, kontakta din läkare.

Om det förekommer var eller andra tecken på hudinfektion (ingen känd frekvens), diskutera detta med din läkare.

Många av biverkningarna med detta läkemedel beror på dess lokala verkningsmekanism på din hud. Lokala hudreaktioner kan vara ett tecken på att läkemedlet har avsedd verkan. Om din hud reagerar kraftigt eller om obehaget blir för stort när du använder det här läkemedlet, avbryt appliceringen av krämen och tvätta området med mild tvål och vatten. Kontakta därefter din läkare eller apotekspersonal. Han/hon råder dig eventuellt att upphöra med appliceringen av detta läkemedel under några dagar (dvs. att du tar en kort paus i behandlingen).

Följande biverkningar har rapporterats för imikvimod:

Mycket vanliga (kan påverka mer än 1 av 10 personer)

- Hudrodnad, skorpbildning, hudfjällning, vätskande hud, hudtorrhet, hudsvullnad, hudsår och reducerad hudpigmentering på appliceringsstället

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Ytterligare reaktioner på appliceringsstället, t.ex. hudinflammation, klåda, smärta, brännande känsla, irritation och utslag
- Svullna körtlar
- Huvudvärk
- Yrsel
- Nedsatt aptit
- Illamående
- Diarré
- Kräkningar
- Influensaliknande symptom
- Feber
- Smärta
- Muskel- och ledsmärta

- Bröstsmärta
- Sömlöshet
- Trötthet
- Virus infektion (herpes simplex)
- Förhöjt blodglukos

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)

- Förändringar på appliceringsstället, t.ex. blödning, små svullna hudpartier, inflammation, stickningar, ökad känslighet för beröring, ärrbildning, värmekänsla, hudnedbrytning, blåsor eller pustlar
- Svaghet
- Frossa
- Orkeslöshet (letargi)
- Obehag
- Ansiktssvullnad
- Ryggont
- Värk i armar/ben
- Täppt näsa
- Halsont
- Ögonirritation
- Svullna ögonlock
- Depression
- Irritabilitet
- Muntorrhet
- Magont

Sällsynta (kan påverka upp till 1 av 1 000 personer)

- Uppblossande av autoimmunt tillstånd (en sjukdom till följd av onormal immunrespons är en autoimmun sjukdom)
- Hudreaktioner på andra ställen än appliceringsstället

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

- Förändrad hudfärg
Vissa patienter har upplevt förändrad hudfärg på det område där Zyclara applicerades. Dessa förändringar har tenderat att förbättras med tiden, men kan vara permanenta hos vissa patienter.
- Hårfall
Ett litet antal patienter har upplevt hårfall på behandlingsstället eller det omgivande området.
- Förhöjda leverenzymvärden
Rapporter om förhöjda leverenzymvärden har rapporterats.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zyclara ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter det utgångsdatum som anges på ytterkartongen och etiketten efter EXP.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
Får ej förvaras över 25 °C.

Öppnade dospåsar får inte återanvändas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imikvimod. Varje dospåse innehåller 9,375 mg imikvimod i 250 mg kräm (100 mg innehåller 3,75 mg imikvimod).
- Övriga innehållsämnen är isostearinsyra, bensylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, vitt, mjukt paraffin, polysorbat 60, sorbitanstearat, glycerol, metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat (E216), xantangummi, renat vatten (se också avsnitt 2 ”Zyclara innehåller metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat, cetylalkohol, stearylalkohol och bensylalkohol”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Varje dospåse med Zyclara 3,75 % kräm innehåller 250 mg vit till något gulaktig kräm med ett enhetligt utseende.
- Varje förpackning innehåller 14, 28 eller 56 dospåsar av polyester/vit lågdensitetspolyetylen/aluminiumfolie för engångsbruk. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Meda AB
Pipers väg 2A
170 73 Solna
Sverige

Tillverkare

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

MEDA Pharma GmbH Co. KG
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

Mylan EPD Kft.
1138 Budapest
Váci út 150
Tel: +36 1 465 2100

Česká republika

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

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)20 426 3300

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Meda Pharma SIA
Liivalaia 13/15
11018 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.
Αγίου Δημητρίου 6317456 Άλιμος Τηλ:
+30 210 6 77 5690

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Mylan Medical SAS40-44 rue Washington
75008 Paris
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

Hrvatska

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

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: +39 039 73901

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Reprezentanța Romania
Calea Floreasca nr.169A
Floreasca Business Park
014459 București
Tel.: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Meda Oy
Vaisalantie 4/Vaisalavägen 4
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

Denna bipacksedel ändrades senast (MM/ÅÅÅÅ).

Detaljerad information om detta läkemedel finns tillgängligt på den Europeiska Läkemedelsmyndighetens hemsida: <http://www.ema.europa.eu>