

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zyclara 3,75% creme

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 9,375 mg imiquimod i 250 mg creme (3,75%).  
Hvert gram creme indeholder 37,5 mg imiquimod.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Methylparahydroxybenzoat (E 218) 2,0 mg/g creme

Propylparahydroxybenzoat (E 216) 0,2 mg/g creme

Cetylalkohol 22,0 mg/g creme

Stearylalkohol 31,0 mg/g creme

Benzylalkohol 20,0 mg/g creme

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Creme.

Hvid til svag gul creme med et ensartet udseende.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Zyclara er indiceret til topikal behandling af klinisk typiske, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske synlige eller palpable aktiniske keratoser (AK'er) i hele ansigtet eller skallede hovedbund hos immunkompetente voksne, hvor andre topikale behandlingsmuligheder er kontraindiceret eller mindre egnede.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Zyclara (per applikation: op til 2 breve, 250 mg imiquimod creme per brev) skal appliceres én gang dagligt før sengetid på huden i det angrebne område, som skal behandles i 2 behandlingsperioder af 2 uger hver, adskilt af en 2-ugers ikke behandlingsperiode eller som foreskrevet af lægen.

Behandlingsområdet er hele ansigtet eller den skaldede hovedbund.

Lokale hudreaktioner i behandlingsområdet er delvist forventet og almindelig på grund af virkningsmekanismen (se pkt. 4.4). En hvileperiode på adskillige dage kan tages, hvis det er påkrævet grundet ubehag hos patienten eller grundet sværhedsgraden af den lokale hudreaktion. Imidlertid bør 2-ugers behandlingsperioden ikke blive forlænget på grund af manglende doser eller hvileperioder.

En forbigående stigning i antallet af aktiniske keratoser kan ses under behandlingen, fordi imiquimod sandsynligvis kan afsløre og behandle subkliniske læsioner. Responset på behandlingen, kan ikke i tilstrækkelig grad vurderes, før de lokale hudreaktioner er forsvundet. Patienterne bør fortsætte behandlingen som foreskrevet. Behandlingen bør fortsætte i hele behandlingsforløbet, selvom alle aktiniske keratoser ser ud til at være væk.

Det kliniske resultat af behandlingen kan bestemmes efter regenerering af den behandlede hud, cirka 8 uger efter behandlingens ophør og med passende intervaller derefter baseret på en klinisk vurdering.

Læsioner, der ikke reagerer helt på behandlingen 8 uger efter den anden behandlingsperiode bør omhyggeligt revurderes, og en yderligere 2-ugers behandling med Zyclara kan overvejes.

Det anbefales at anvende en anden behandling, hvis de(n) behandlede læsion(er) ikke reagerer tilfredsstillende på Zyclara.

Aktinisk keratose læsioner, som er forsvundet efter to behandlingsforløb af 2 uger med Zyclara og senere recidiverer, kan behandles med yderligere et eller to behandlingsforløb af 2 uger med Zyclara, efterfulgt af en behandlingspause i mindst 12 uger.

#### *Nedsat lever- eller nyrefunktion*

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion var ikke inkluderet i de kliniske studier. Disse patienter bør monitoreres under nøje opsyn af en erfaren læge.

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden og effekten af imiquimod hos børn og unge under 18 år med aktinisk keratose har ikke været undersøgt. Ingen data er tilgængelige.

#### Administrationsmetode

Zyclara er kun til udvortes brug. Kontakt med øjne, læber og næsebor bør undgås.

Behandlingsområdet bør ikke bandageres eller på anden måde tildækkes.

Lægen skal demonstrere korrekt applikationsteknik for patienten med henblik på at maksimere fordelene ved behandling med Zyclara.

Zyclara skal anvendes én gang dagligt før sengetid på det angrebne behandlingsområde af huden og blive på huden i cirka 8 timer. I denne periode skal bruse- og karbad undgås. Før påføring af cremen, bør patienten vaske behandlingsområdet med mild sæbe og vand, og lade området tørre grundigt. Zyclara bør anvendes som en tynd film på hele behandlingsområdet og gnides ind, indtil cremen forsvinder. Op til 2 breve Zyclara kan anvendes til behandlingsområdet (hele ansigtet eller hovedbunden, men ikke begge dele) ved hver daglig påføring. Delvist brugte breve skal kasseres og må ikke genbruges. Zyclara skal blive siddende på huden i cirka 8 timer. Efter denne tid er det vigtigt, at cremen fjernes ved vask af området samt hænderne med mild sæbe og vand.

Hænderne skal vaskes grundigt før og efter påføring af cremen.

#### Glemt dosis

I tilfælde af en dosis glemmes bør patienten vente med at anvende Zyclara indtil den kommende aften og derefter fortsætte med behandlingsplanen. Cremen bør ikke anvendes mere end én gang dagligt. Hver behandlingsperiode bør ikke forlænges ud over 2 uger på grund af manglende doser eller hvileperioder.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelle instruktioner til behandlingen

Læsioner, der er klinisk atypiske for AK eller mistænkte for malignitet, bør underkastes biopsi med henblik på at fastlægge en passende behandling.

Undgå kontakt med øjne, læber og næsebor, da imiquimod ikke er blevet vurderet til behandling af aktiniske keratoser på øjenlåg, indersiden af næseborene eller ørerne, eller på læbeområdet inden for den rød pigmenterede grænse.

Behandling med imiquimod creme anbefales ikke, før huden er helet efter tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling. Påførsel på ødelagt hud kan resultere i øget systemisk absorption af imiquimod, hvilket fører til øget risiko for bivirkninger (se pkt. 4.8 og 4.9).

På grund af bekymring for øget modtagelighed for solskoldning, anbefales brug af solfaktorcreme, og patienterne bør minimere eller undgå udsættelse for naturligt eller kunstigt sollys (solarier eller UVA/B behandling), mens de bruger Zyclara. Det behandlede område på hudens overflade bør beskyttes mod udsættelse for sol.

Imiquimod anbefales ikke til behandling af AK-læsioner med udtalt hyperkeratose eller hypertrofi, som det ses i forbindelse med kutane horn.

#### Lokale hudreaktioner

Under behandlingen og indtil heling, synes den angrebne hud at være markant anderledes end normal hud. Lokale hudreaktioner er almindelige, men disse reaktioner aftager generelt i intensitet under behandlingen eller forsvinder efter ophør af behandlingen med imiquimod creme. Selv efter få applikationer af imiquimod creme kan der, i sjældne tilfælde, ses intense lokale inflammatoriske reaktioner med væskende hud eller erosioner.

Der er en sammenhæng mellem fuldstændig clearance rate og intensiteten af lokale hudreaktioner (f.eks. erythem). Disse lokale hudreaktioner kan være relateret til stimulering af det lokale immunrespons. Endvidere har imiquimod potentialet til at forværre inflammatoriske tilstande i huden. Hvis det kræves, på grund af ubehag hos patienten eller intensiteten af den lokale hudreaktion, kan der tages en hvileperiode på adskillige dage. Behandling med imiquimod creme kan genoptages, når hudreaktionen er aftaget. Intensiteten af de lokale hudreaktioner har en tendens til at være lavere i den anden periode end i den første behandlingsperiode med Zyclara.

#### Systemiske reaktioner

Influenza-lignende systemiske tegn og symptomer kan opstå under, eller endda før, forekomsten af intense lokale hudreaktioner, og kan omfatte træthed, kvalme, feber, myalgi, artralgi og kuldegysninger. En afbrydelse i doseringen eller dosisjustering bør overvejes (se pkt. 4.8). Patienter med nedsatte hæmatologiske reserver bør monitoreres under nøje opsyn af en erfaren læge (se afsnit 4.8).

#### Særlige populationer

Patienter med nedsat hjerte-, lever- eller nyrefunktion var ikke inkluderet i de kliniske studier. Disse patienter bør monitoreres under nøje opsyn af en erfaren læge.

#### Anvendelse til immunkompromitterede patienter og/eller patienter med autoimmune sygdomme

Sikkerheden og effekten af Zyclara i immunkompromitterede patienter (f.eks. organtransplanterede patienter) og/eller patienter med autoimmune sygdomme er ikke fastlagt. Derfor bør imiquimod creme anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.5). Vurdering af fordelene ved imiquimod behandling til disse patienter bør afvejes mod risikoen for mulig organafstødning eller graft-versus-host-sygdom eller en mulig forværring af deres autoimmune tilstand.

#### Genbehandling

Information om gentagen behandling af aktinisk keratose læsioner, der har været væk efter to behandlingsforløb af 2 uger med Zyclara og senere reciderer gives i pkt. 4.2 og 5.1.

#### Hjælpstoffer

Stearylalkohol og cetylalkohol kan forårsage lokale hudreaktioner (f.eks. kontaktdermatitis). Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner og mild lokal irritation. Methylparahydroxybenzoat (E 218), og propylparahydroxybenzoat (E 216) kan medføre allergiske reaktioner (muligvis forsinkede).

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Dette inkluderer studier med immunosuppressive lægemidler. Interaktioner med systemiske lægemidler ville blive begrænset af den minimale perkutane absorption af imiquimod creme.

Imiquimod creme virker immunstimulerende og bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter, der er i behandling med immunosuppressive lægemidler (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af Zyclara og andre imiquimod cremer i samme behandlingsområde skal undgås, eftersom de indeholder samme aktive ingrediens (imiquimod) og dette kan øge risikoen for og sværhedsgraden af lokale hudreaktioner.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af imiquimod til gravide kvinder. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings af Zyclara til gravide kvinder. Zyclara skal kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

##### Amning

Det er ukendt, om imiquimod/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Zyclara skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

##### Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgængelige. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Zyclara påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen:

De nedenfor beskrevne data afspejler eksponeringen af Zyclara eller vehikel i 319 forsøgspersoner, som blev rekrutteret i to dobbelt-blindede forsøg. Forsøgspersonerne anvendte dagligt op til to breve Zyclara 3,75% creme eller vehiklet på huden i det berørte behandlingsområde (enten i hele ansigtet eller den skaldede hovedbund, men ikke begge dele) i en 2-ugers behandlingsperiode, adskilt af en 2-ugers ikke-behandlingsperiode.

De fleste patienter (159/160), der anvendte Zyclara til behandling af AK i kliniske studier fik lokale hudreaktioner (ofte erythem, skorpedannelse og afskalning/tørhed) på applikationsstedet. Dog krævede kun 11% (17/160) af patienterne i kliniske forsøg med Zyclara hvileperioder (afbrydelse af behandlingen) på grund af lokale bivirkninger. Nogle systemiske bivirkninger, herunder hovedpine 6 % (10/160), træthed 4 % (7/160), blev rapporteret af patienter i behandling med Zyclara i kliniske studier.

##### Tabel med oversigt over bivirkninger

De præsenterede data i nedenstående tabel afspejler:

- Eksponering af Zyclara eller vehikel i ovennævnte undersøgelser (frekvens er meget almindelig til ikke almindelig og større frekvens efter vehikel).
- Erfaring med imiquimod 5 % creme

Frekvenserne er defineret som:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ );

Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ );

Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $<1/100$ );

Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $<1/1.000$ );

Meget sjælden ( $<1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

System organklasser	Frekvens	Bivirkning
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Almindelig	Herpes simplex
	Ikke almindelig	Infektion
		Pustler
	Frekvens ikke kendt	Hudinfektion
<b>Blod og lymfesystem</b>	Almindelig	Lymfadenopati
	Frekvens ikke kendt	Nedsat hæmoglobin
		Nedsat antal hvide blodlegemer
		Nedsat neutrofilital
		Nedsat blodpladetal
<b>Immunsystemet</b>	Sjælden	Forværring af autoimmune tilstande
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Almindelig	Anoreksi
		Stigning i blodglucose
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	Almindelig	Insomni
	Ikke almindelig	Depression
<b>Nervesystemet</b>	Almindelig	Hovedpine
		Svimmelhed
<b>Øjne</b>	Ikke almindelig	Irritation i conjunctiva
		Ødem i øjenlåg
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Ikke almindelig	Nasal tilstopning
		Pharyngolaryngeal smerte
<b>Lever og galdeveje</b>	Frekvens ikke kendt	Forhøjet leverenzym
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Almindelig	Kvalme
		Diaré
		Opkastning
	Ikke almindelig	Mundtørhed
		Abdominalsmærter
<b>Hud og subkutane væv</b>	Meget almindelig	Erythem
		Skorpedannelse
		Hudeksfoliering
		Hud ødem
		Hudsår
		Hud hypopigmentering
	Almindelig	Dermatitis
	Ikke almindelig	Ødem i ansigtet
	Sjælden	Fjerntliggende dermatologisk reaktion
	Frekvens ikke kendt	Alopeci
		Erythema multiforme
Stevens Johnson syndrom		
Kutan lupus erythematosus		
		Hud hyperpigmentering
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Almindelig	Myalgi
		Artralgi
	Ikke almindelig	Rygsmærter
Smærter i ekstremiteter		
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Meget almindelig	Erythem på applikationsstedet
		Skorpedannelse på applikationsstedet
		Eksfoliering på applikationsstedet
		Tørhed på applikationsstedet

		Ødem på applikationsstedet
		Sår på applikationsstedet
		Sekretion på applikationsstedet
	Almindelig	Reaktion på applikationsstedet
		Pruritus på applikationsstedet
		Smerte på applikationsstedet
		Hævelse på applikationsstedet
		Brænden på applikationsstedet
		Irritation på applikationsstedet
		Udslæt på applikationsstedet
		Træthed
		Pyreksi
		Influenza-lignende sygdom
		Smerte
		Brystmerte
	Ikke almindelig	Dermatitis på applikationsstedet
		Blødning på applikationsstedet
		Papules på applikationsstedet
		Paræstesi på applikationsstedet
		Hyperæstesi på applikationsstedet
		Inflammation på applikationsstedet
		Ar på applikationsstedet
		Nedbrydning af hud på applikationsstedet
		Vesikler på applikationsstedet
		Varme på applikationsstedet
Asteni		
Kuldegysninger		
Letargi		
Følelse af ubehag		
Inflammation		

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Forstyrrelser i blodsystemet*

Reduktion i hæmoglobin, antallet af hvide blodlegemer, det absolutte neutrofiltal og blodpladetal er blevet observeret i kliniske forsøg med anvendelse af imiquimod 5% creme. Disse reduktioner anses ikke for at være klinisk signifikante hos patienter med normal hæmatologisk reserve. Patienter med nedsatte hæmatologiske reserver er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg. Reduktioner i hæmatologiske parametre, der kræver klinisk intervention, er blevet rapporteret efter markedsføring.

#### *Hudinfektioner*

Hudinfektioner i løbet af behandling med imiquimod er blevet observeret. Selvom disse ikke har resulteret i alvorlige følger, skal muligheden for infektioner i ødelagt hud altid overvejes.

#### *Hypopigmentering og hyperpigmentering*

Rapporter om lokal hypopigmentering og hyperpigmentering er blevet modtaget efter anvendelse af imiquimod 5% creme. Opfølgende oplysninger tyder på, at disse hudfarve ændringer kan være permanente hos nogle patienter.

#### *Fjerntliggende dermatologiske reaktioner*

Sjældne tilfælde af fjerntliggende dermatologiske reaktioner, inklusive erythema multifforme, er blevet rapporteret fra kliniske forsøg med imiquimod 5% creme behandling.

#### *Alopeci*

Kliniske studier, der undersøger brug af imiquimod 5% creme til behandling af aktiniske keratoser har opdaget en 0,4% (5/1214) hyppighed af alopeci på behandlingsstedet eller det omkringliggende område.

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Når produktet anvendes topikalt, er systemisk overdosering med imiquimod creme usandsynlig på grund af den minimale absorption. Studier på kaniner viser en dermal dødelig imiquimod dosis på mere end 5 g/kg. Vedvarende topikal overdosering med imiquimod creme kan forårsage alvorlige lokale hudreaktioner og kan øge risikoen for systemiske reaktioner.

Efter utilsigtet indtagelse, kan kvalme, opkastning, hovedpine, myalgi og feber forekomme efter en enkelt dosis på 200 mg imiquimod, hvilket svarer til indholdet af mere end 21 breve Zyclara. Den klinisk mest alvorlige rapporterede bivirkning, efter flere orale doser på  $\geq 200$  mg, var hypotension, som forsvandt efter oral eller intravenøs væsketilførsel.

Håndtering af overdosering bør omfatte behandling af kliniske symptomer.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotika og kemoterapeutika til udvortes brug, antivirale midler, ATC-kode: D06BB10

#### Farmakodynamisk virkning

Imiquimod er en immunrespons modifikator. Det er den ledende forbindelse i imidazolin-familien. Undersøgelser på mættede bindinger tyder på at membranreceptorer for imiquimod findes på responderende celler; Disse kaldes Toll-like receptorer 7 og 8. Imiquimod inducerer frigivelsen af alfa-interferon (IFN- $\alpha$ ) og andre cytokiner fra en række humane og animalske celler (f.eks. fra humane monocytter makrofager og keratinocytter). Topikal in vivo anvendelse af imiquimod creme på musehud resulterede i forhøjede koncentrationer af IFN og tumornekrosefaktor (TNF) sammenlignet med hud på ubehandlede mus. Panelet af inducerede cytokiner varierer med cellens vævsoprindelse. Desuden blev frigivelsen af cytokiner induceret efter påføring på huden og oral indgivelse af imiquimod i forskellige forsøgsdyr og i humane studier. I dyremodeller er imiquimod effektiv mod virale infektioner og virker som et antitumormiddel hovedsagelig ved at inducere frigørelse af alfa-interferon og andre cytokiner.

Stigninger i de systemiske niveauer af alfa-interferon og andre cytokiner efter topikal anvendelse af imiquimod blev også observeret i humane data.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af Zyclara blev undersøgt i to dobbeltblinde, randomiserede, kliniske forsøg med vehikel som kontrol. Patienterne havde typisk 5-20 synlige eller palpable AK-læsioner i et område, der oversteg 25 cm<sup>2</sup> i enten ansigt eller den skaldede hovedbund. 319 patienter med AK blev behandlet med op til 2 breve imiquimod 3,75% creme, én gang dagligt eller en tilsvarende vehikelcreme i to behandlingsperioder af 2 uger-, adskilt af en 2-ugers ikke-behandlingsperiode. For de kombinerede forsøg er komplet clearance rate med imiquimod 3,75% creme for hele ansigtet eller den skaldede hovedbund 35,6 % (57/160 patienter, CI 28, 2%, 43,6%) og med vehikelcremen 6,3% (10/159 patienter, CI 3,1%, 11,3%) ved konsultation 8 uger efter behandling. Der blev ikke observeret generelle forskelle i sikkerhed eller effekt mellem patienter på 65 år eller ældre og yngre patienter. Planocellulært karcinom (SCC) blev rapporteret hos 1,3% (2/160) af patienterne behandlet med



imiquimod 3,75%, og i 0,6% (1/159) som blev behandlet med vehikelcremen. Denne forskel var ikke statistisk signifikant.

I en opfølgende undersøgelse hvor patienter, som var initialt clearret med imiquimod 3,75%, blev fulgt i mindst 14 måneder uden yderligere AK-behandling, viste 40,5% af patienterne vedvarende total clearance af hele behandlingsområdet (enten hele ansigtet eller hovedbunden). Der findes, ud over dette, ingen data for imiquimod 3,75% på clearance på lang sigt.

To open-label, randomiserede kontrollerede kliniske studier sammenlignende langtidsvirkninger af imiquimod 5% (og ikke med dette 3,75% produkt) og topikal diclofenac (3% gel). I disse studier, var det behandlede AK-område lokaliseret på et skaldet område af hovedbunden eller ansigtet og dækkede et areal på omkring 40 cm<sup>2</sup> med en median på 7 kliniske typiske AK-læsioner ved baseline. Behandlingerne i studiet blev givet, som officielt anbefalet. Disse studier viste, at imiquimod var bedre end topikal diclofenac til at forebygge histologisk progression af AK-læsioner til in-situ eller invasivt planocellulært karcinom (SCC). I tillæg, understøttede disse studier brugen af op til to yderligere behandlingsperioder med imiquimod, når AK-læsionerne ikke var fuldt ophelede eller hvis AK-læsionerne recidiverede efter succesfuld initial behandling med imiquimod.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Zyclara i alle undergrupper af den pædiatriske population ved aktinisk keratose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Absorption

Mindre end 0,9 % af en topikalt anvendt enkeltdosis af radioaktivt mærket imiquimod blev absorberet gennem huden hos forsøgspersonerne.

Systemisk eksponering (perkutan penetration) blev beregnet fra genvinding af kulstof-14 fra [<sup>14</sup>C] imiquimod i urin og fæces.

I løbet af et farmakokinetisk studie med imiquimod creme 3,75% blev lav systemisk absorption af imiquimod observeret hos patienter med AK efter anvendelse af 2 breve én gang dagligt (18,75 mg imiquimod/dag) i op til tre uger i hele ansigtet og/eller hovedbunden (ca. 200 cm<sup>2</sup>). Steady-state niveauer blev opnået på 2 uger, og tiden til maksimal koncentration (T<sub>max</sub>) varierede mellem 6 og 9 timer efter sidste påføring.

#### Fordeling

Den gennemsnitlige peak serum imiquimod koncentration var 0,323 ng/ml i slutningen af det farmakokinetiske studie.

#### Biotransformation

Oralt administreret imiquimod er hurtigt og i udstrakt grad metaboliseret til to hovedmetabolitter.

#### Elimination

Små mængder af lægemiddelstoffet, som er absorberet i det systemiske kredsløb, blev straks udskilt både via urin og fæces med en gennemsnitlig ratio på ca. 3 til 1.

Den tilsyneladende halveringstid efter topikal dosering af imiquimod creme 3,75 % i det farmakokinetiske studie blev beregnet til cirka 29 timer.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I et fire-måneders dermalt toksicitetsstudie på rotter blev der observeret markant fald i kropsvægt og forøget miltvægt ved 0,5 og 2,5 mg/kg; Lignende effekt blev ikke set i et fire måneder dermalt studie

på mus. Hos begge arter blev der, især ved højere doser, observeret lokal hudirritation.

Et 18-måneders carcinogenicitetsstudie på mus ved dermal administration i tre dage om ugen inducerede ikke tumorer på applikationsstedet. Kun i hunmus var forekomsten af hepatocellulære adenomer lidt større end for kontrollen. Forekomsten svarer godt til spektret af spontane tumorer, som det er kendt i mus i overensstemmelse med deres alder. Derfor anses disse resultater for at være tilfældige. Da imiquimod har lav systemisk absorption fra human hud, og er ikke mutagent, er risikoen for mennesker fra systemisk eksponering sandsynligvis lav. Endvidere blev tumorer ikke set noget sted i et 2-årigt oral karcinogenicitetsstudie på rotter.

Imiquimod creme blev evalueret i biologiske assays til vurdering af fotokarcinogeniciteten hos hårløse albinomus, der blev eksponeret for simuleret ultraviolet stråling (UVR). Imiquimod creme blev administreret til dyrene tre gange om ugen, og dyrene blev bestrålet 5 dage om ugen i 40 uger. Musene blev yderligere opretholdt i 12 uger. Tumorer opstod tidligere og i større antal i gruppen af mus, der fik vehikelcremen, sammenlignet med kontrolgruppen på lav UVR. Betydningen for mennesker er ukendt. Topikal administration af imiquimod creme resulterede ikke i nogen øget forekomst af tumorer uanset dosis, sammenlignet med gruppen, der blev behandlet med vehikelcreme.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Isostearinsyre  
Benzylalkohol  
Cetylalkohol  
Stearylalkohol  
Hvid blød paraffin  
Polysorbat 60  
Sorbitanstearat  
Glycerol  
Methylparahydroxybenzoat (E218)  
Propylparahydroxybenzoat (E216)  
Xanthangummi  
Renset vand.

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.  
Brevne må ikke genanvendes, når de har været åbnet.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æsker med 14, 28 og 56 engangsbreve af polyester/hvid lavdensitets polyethylen/aluminiumfolie, indeholdende 250 mg creme.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/783/001-003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 23.08.2012  
Dato for seneste fornyelse: 22.03.2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Tyskland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- A. på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- B. når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zyclara 3,75% creme  
imiquimod

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 9,375 mg imiquimod i 250 mg creme (3,75%)  
Hvert g creme indeholder 37,5 mg imiquimod

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: Isostearinsyre, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, hvid blød paraffin, polysorbitat 60, sorbitanstearat, glycerol, methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216), xanthangummi, rensset vand.

Læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Creme  
14 breve  
28 breve  
56 breve

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til anvendelse på huden.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Til engangsbrug. Kassér eventuel resterende creme i et brev efter brug.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



Må ikke opbevares over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zyclara

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**TEKST PÅ BREVE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Zyclara 3,75% creme  
Imiquimod  
Til anvendelse på huden

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

250 mg

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Zyclara 3,75% creme imiquimod

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Den nyeste indlægsseddel findes på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Zyclara
3. Sådan skal du bruge Zyclara
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Zyclara 3,75 % creme indeholder det aktive stof imiquimod, som er en immunrespons modifikator (til at stimulere det humane immunsystem).

Dette lægemiddel er ordineret til behandling af aktinisk keratose hos voksne.

Medicinen stimulerer din krops eget immunsystem til at producere naturlige stoffer, som hjælper med at bekæmpe aktinisk keratose.

Aktiniske keratoser er ru hudområder, som findes på personer, der har været udsat for meget sol i løbet af deres levetid. Disse områder kan være den samme farve som din hud eller grålige, rosa, røde eller brune. De kan være flade og skællede, eller bulede, ru, hårde og vortelignende.

Denne medicin bør kun bruges til aktiniske keratoser i ansigtet eller hovedbunden, hvis din læge har besluttet, at det er den mest hensigtsmæssige behandling til dig.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Zyclara

##### Brug ikke Zyclara.

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne medicin (angivet i punkt 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, eller apotekspersonalet, før du bruger Zyclara:

- hvis du tidligere har brugt dette lægemiddel eller andre lignende lægemidler i en anden koncentration.
- hvis du lider af autoimmune sygdomme
- hvis du er blevet organtransplanteret

- hvis du har et unormalt blodtal.

### Generelle instruktioner under behandlingen

- Hvis du for nylig er opereret, eller har modtaget medicinsk behandling, skal du vente med at anvende denne medicin, indtil området, der skal behandles, er helet
- Undgå kontakt med øjne, læber og næsebor. Hvis dette sker, ved et uheld, skal cremen straks fjernes med vand.
- Anvend kun cremen udvendigt (på ansigtshuden eller på hovedbunden).
- Bug ikke mere creme end din læge har rådet dig til.
- Du må ikke dække det behandlede område med plaster eller andre bandager, efter at du har anvendt medicinen.
- Hvis du oplever for kraftigt ubehag på det behandlede sted, vask cremen af med mild sæbe og vand. Så snart generne er ophørt, kan du begynde at bruge cremen igen, som anbefalet. Cremen skal ikke påsmøres mere end én gang dagligt.
- Brug ikke højfjeldssol eller solarium og undgå udsættelse for sollys, så meget som muligt, under behandlingen med denne medicin. Hvis du går udenfor i løbet af dagen, skal du anvende solcreme og bære beskyttende tøj og en hat med bred skygge.

### Lokale hudreaktioner

Mens du bruger Zyclara, kan du opleve lokale hudreaktioner på grund af den måde, det virker på din hud. Disse reaktioner kan være et tegn på, at medicinen virker efter hensigten.

Mens du bruger Zyclara og indtil ophelingen, vil behandlingsområdet sandsynligvis se markant anderledes ud end normal hud. Der er også en mulighed for, at eksisterende betændelse midlertidigt kan forværres.

Denne medicin kan også forårsage influenzalignende symptomer (inklusive træthed, kvalme, feber, muskel- og ledsmerter og kuldegysninger) før eller under forekomsten af lokale hudreaktioner. Hvis der optræder influenza-lignende symptomer eller stærke lokale hudreaktioner, kan en pause på flere dage tages. Behandling med imiquimod creme kan genoptages, når hudreaktionen er aftaget. Men ingen af de 2-ugers behandlingsperioder bør forlænges på grund af glemte doser eller pauser. De lokale hudreaktioner har en tendens til at være svagere i anden behandlingsperiode sammenlignet med den første behandlingsperiode med Zyclara.

Reaktionen på behandlingen kan ikke i tilstrækkelig grad vurderes før opheling af de lokale hudreaktioner. Du bør fortsætte behandlingen som foreskrevet.

Denne medicin kan afsløre og behandle aktiniske keratoser, der ikke tidligere har været set eller mærket, og disse kan senere gå væk. Du bør fortsætte påføringen i hele behandlingsforløbet, selv om alle aktiniske keratoser ser ud til at være væk.

### **Børn og unge**

Denne medicin bør ikke gives til børn under 18 år, da sikkerhed og effekt hos patienter under 18 år ikke er blevet undersøgt. Der er ingen tilgængelige data vedrørende brug af imiquimod til børn og unge.

### **Brug af anden medicin sammen med Zyclara**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Hvis du tager immunosuppressive lægemidler, som hæmmer immunsystemet, skal du fortælle det til din læge inden du starter behandlingen.

Undgå samtidig behandling med Zyclara og anden imiquimod creme i samme behandlingsområde.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Din læge vil fortælle om fordele og risici ved at bruge Zyclara under graviditet. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger under graviditet.

Det vides ikke om imiquimod udskilles i brystmælk. Du bør ikke bruge Zyclara, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil fortælle, om du bør holde op med at amme eller stoppe behandlingen med Zyclara.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at betjene maskiner eller føre motorkøretøj.

### Denne medicin indeholder methylparahydroxybenzoat, propylparahydroxybenzoat, cetylalkohol, stearylalkohol og benzylalkohol.

Methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E 216) kan medføre allergiske reaktioner (muligvis forsinkede). Cetylalkohol og stearylalkohol kan medføre lokale hudreaktioner (f.eks. kontakt dermatitis).

Denne medicin indeholder 5 mg benzylalkohol i hver brev. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner og mild lokal irritation.

### 3. Sådan skal du bruge Zyclara

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt som lægen har fortalt dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Brug ikke denne medicin før din læge har vist dig den rigtige måde at anvende den på.

Denne medicin skal kun bruges mod aktinisk keratose i ansigtet eller hovedbunden.

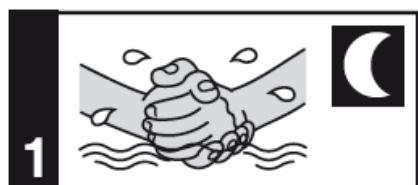
#### Dosering

Påfør medicinen på det angrebne område én gang dagligt lige før sengetid.

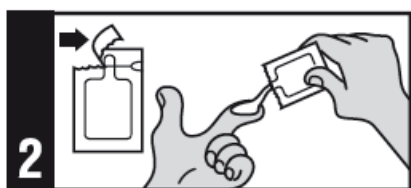
Maksimum daglig dosis er 2 breve (500 mg = 2 breve af hver 250 mg).

Denne medicin må ikke påføres på større områder end enten hele ansigtet eller den skaldede hovedbund.

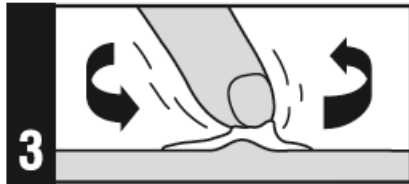
#### Påføringsmetode



1. Før du går i seng, skal du vaske dine hænder og det område, som skal behandles, med mild sæbe og vand. Tør hænderne grundigt og lad området tørre.



2. Åben et nyt brev af Zyclara lige før brug og klem noget creme ud på din fingerspids. Der må ikke anvendes mere end 2 breve pr. behandling.



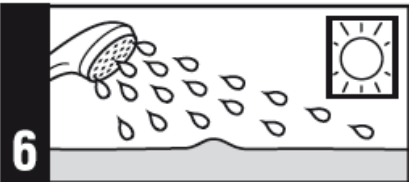
3. Smør et tyndt lag Zyclara på det angrebne område. Gnid forsigt cremen ind i området, indtil cremen ikke ses længere. Undgå kontakt med øjne, læber og næsebor.



4. Smid det åbnede brev ud efter anvendelse af cremen. Vask hænderne godt med sæbe og vand.



5. Lad Zyclara sidde på huden i ca. 8 timer. Tag ikke brusebad eller karbad i løbet af denne tid. Dæk ikke det behandlede område med plaster eller anden forbinding.



6. Vask efter ca. 8 timer det område, hvor Zyclara blev påført, med mild sæbe og vand.

#### Behandlingsvarighed

Behandlingen starter med én daglig påføring i 2 uger, efterfulgt af en pause uden påføring i 2 uger, og derefter én daglig påføring igen i 2 uger.

#### **Hvis du har brugt for meget Zyclara**

Hvis du har påført for meget creme, skal den overskydende creme vaskes væk med en mild sæbe og vand. Når en eventuel hudreaktion er forsvundet, kan du fortsætte med den anbefalede behandling. Cremen skal ikke påføres mere end én gang dagligt.

Hvis du ved et uheld kommer til at sluge Zyclara, skal du straks kontakte din læge.

#### **Hvis du har glemt at bruge Zyclara**

Hvis du har glemt at bruge Zyclara, skal du vente til næste aften med at påføre cremen og derefter fortsætte med din behandlingsplan. Hver behandlingsplan skal ikke vare mere end 2 uger, heller ikke hvis du har glemt at bruge den nogle gange.

#### **Hvis du holder op med at bruge Zyclara**

Kontakt lægen, hvis du ønsker at stoppe behandlingen med Zyclara.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel, spørg din læge eller på apoteket.

## **4. Bivirkninger**

Denne medicin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Kontakt straks din læge hvis nogle af disse alvorlige bivirkninger opstår, når du bruger denne medicin:

Alvorlige hudreaktioner (hyppighed ikke kendt) med hudlæsioner eller pletter på din hud, som begynder som små røde områder og udvikles til små cirkler, sandsynligvis med symptomer som kløe, feber, følelse af ubehag, ømme led, synsproblemer, brændende, ømme eller kløende øjne og

mundsår. Hvis du oplever dette, skal du stoppe med at bruge denne medicin og øjeblikkeligt informere din læge.

Hos enkelte personer har man konstateret en sænkning af blodtallet (hyppighed ikke kendt).

Dette kan indebære, at du bliver mere modtagelig over for infektioner, lettere får blå mærker eller er mere træt. Hvis du bemærker nogle af disse symptomer, skal du fortælle det til din læge.

Nogle patienter, som lider af autoimmune sygdomme, kan opleve forværring af deres tilstand. Hvis du oplever nogen ændring under behandlingen med Zyclara, skal du fortælle det til lægen.

Hvis der er pus eller andre tegn på hudinfektion (hyppighed ikke kendt), skal du tale med din læge om det.

Mange af bivirkningerne ved denne medicin skyldes dets lokale indvirkning på din hud. Lokale hudreaktioner kan være et tegn på, at behandlingen virker efter hensigten. Hvis din hud reagerer slemt eller det bliver for ubehageligt, når du bruger medicinen, skal du stoppe med at påføre cremen og vaske området med mild sæbe og vand. Kontakt derefter din læge eller apoteket. Han/hun vil måske råde dig til at stoppe med at påføre Zyclara i nogle dage (svarende til at have en kort pause fra behandlingen).

Følgende bivirkninger er rapporteret med imiquimod:

**Meget almindelig** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Rødme af huden, skorpedannelse, skæl, sekretion, tør hud, hævelser i huden, sår på huden, og nedsat hudpigmentering på påføringsstedet.

**Almindelig** (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer)

- Yderligere reaktioner på påføringsstedet f.eks. hudbetændelse, kløe, smerter, brænden, irritation og udslæt
- Hævede kirtler
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Tab af appetit
- Kvalme
- Diarré
- Opkast
- Influenzalignende symptomer
- Feber
- Smerte
- Muskel- og ledsmerter
- Brystsmerter
- Søvnløshed
- Træthed
- Virusinfektion (Herpes simplex)
- Stigning i blodsukker

**Ikke almindelige** (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer)

- Ændringer på påføringsstedet f.eks. blødning, små hævede områder i huden, betændelse, prikken og stikken, øget følsomhed overfor berøring, ardannelse, følelse af at være varm, nedbrydning af hud, blister eller pustler
- Svaghed
- Skælven
- Tab af energi (letargi -søvnliggende sløvhedstilstand)
- Følelse af ubehag
- Hævelse af ansigtet
- Rygsmerter



- Smerter i lemmerne
- Stoppet næse
- Halssmerte
- Irritation i øjnene
- Hævelse af øjenlåg
- Depression
- Irritabilitet
- Mundtørhed
- Mavesmerter

**Sjældne** (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Opblussen af autoimmune tilstande (en autoimmun sygdom er en sygdom, som er resultatet af en unormal reaktion fra immunsystemet)
- Hudreaktioner fjernt fra påføringsstedet

**Frekvens ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Ændringer i hudfarve  
Nogle patienter har erfaret ændringer i hudfarve i området hvor Zyclara er påført. Disse ændringer har en tendens til at forbedre sig med tiden, men kan hos nogle patienter være permanente.
- Hårtab  
Et lille antal patienter har erfaret hårtab på behandlingsstedet eller det omkringliggende område.
- Stigning i leverenzymmer  
Der har været rapporteret en øgning i leverenzymmer

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter EXP.  
Må ikke opbevares over 25°C.

Brevne må ikke bruges igen, når de har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Disse forholdsregler vil hjælpe med at beskytte miljøet.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Zyclara indeholder

- Aktivt stof: Imiquimod. Hvert brev indeholder 9,375 mg imiquimod i 250 mg creme (100 mg creme indeholder 3,75 mg imiquimod).
- Øvrige indholdsstoffer: Isostearinsyre, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, hvid blød paraffin, polysorbat 60, sorbitanstearat, glycerol, methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216), xanthangummi, rensset vand (se også afsnit 2 "Zyclara

indeholder methylparahydroxybenzoat, propylparahydroxybenzoat, cetylalkohol stearylalkohol, og benzylalkohol”).

### Udseende og pakningsstørrelser

- Hvert brev Zyclara 3,75 % creme indeholder 250 mg hvid til let gullig creme med et ensartet udseende.
- Hver æske indeholder 14, 28 eller 56 engangsbreve af polyester/hvid lavdensitets polyethylen/aluminium. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

### Fremstiller

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Tyskland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan EPD bvba/sprl  
Terhulpesteenweg, 6A  
B-1560 Hoeilaart  
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan EPD bvba/sprl  
Terhulpesteenweg, 6A  
B-1560 Hoeilaart  
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

#### **България**

Майлан ЕООД  
бул. Ситняково 48, ет. 7  
Офис сграда „Сердика Офиси“  
1505 София  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited  
Upper Cross Road  
Marsa, MRS 1542  
Tel: +356 21 22 01 74

**Danmark**

Viatri ApS  
Borupvang 1  
2750 Ballerup  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatri Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Meda Pharma SIA  
Liivalaia 13/15  
11018 Tallinn  
Tel: +372 62 61 025

**Ελλάδα**

MEDA Pharmaceuticals A.E.  
Αγίου Δημητρίου 63  
17456 Αλιμος  
Τηλ: +30 210 6 77 5690

**España**

Viatri Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: +34 900 102 712

**France**

Viatri Médical  
1 bis place de la Défense – Tour Trinity  
92400 Courbevoie  
Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Koranska 2  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 2350 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Lyngháls 13  
110 Reykjavík  
Sími: +354 540 8000

**Nederland**

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatri AS  
Hagaløkkveien 26  
1383 Asker  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

BGP Products, Unipessoal, 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.: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatri d.o.o.  
Tel: +386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatri Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatri Oy  
Vaisalantie 2-8/Vaisalavägen 2-8  
02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Italia**

Mylan Italia  
Via Vittor Pisani, 2020124 Milano  
Tel: +39 0261246921

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Λεωφ. Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
TK 2234, Λατσιά, Λευκωσία  
Τηλ.: +357 22207700

**Latvija**

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

**Lietuva**

Meda Pharma SIA  
Žalgirio str. 90-100  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52051288

**Sverige**

Viatri AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
+46 (0) 8 630 19 00

**United Kingdom (Nordirland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +44 353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret (MM/YYYY)**

Du kan finde yderligere oplysninger om Zyclara på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.