

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Zyclara 3,75 % krem

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Metylparahydroksybenzoat (E 218) 2,0 mg/g krem

Propylparahydroksybenzoat (E 216) 0,2 mg/g krem

Cetylalkohol 22,0 mg/g krem

Stearylalkohol 31,0 mg/g krem

Benzylalkohol 20,0 mg/g krem

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Krem.

Hvit til blek gul krem med ensartet utseende.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

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

Behandlingsområdet er ansiktet eller hodebunnen.

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

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

Det kliniske resultatet av behandlingen fastslås etter tilheling av det behandlede hudområdet , ca. 8 uker etter avsluttet behandling, og deretter ved passende intervaller basert på klinisk vurdering. Lesjoner som ikke responderer fullstendig på behandling ved 8 uker etter den andre behandlingsperioden, skal på nytt undersøkes nøye og en ny 2-ukers behandling med Zyclara kan vurderes.

En alternativ behandling anbefales hvis behandlede lesjon(-er) viser utilstrekkelig respons på Zyclara. Aktinisk keratose som er fjernet etter to behandlingskurer, hver på 2 uker, og deretter kommer tilbake, kan behandles med ytterligere en eller to 2-ukers kurer med Zyclara etter minst 12 uker behandlingspause.

#### *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon*

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon var ikke inkludert i de kliniske studiene. Disse pasientene bør overvåkes under nøye oppsyn av en erfaren lege.

#### *Pediatrisk populasjon*

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

#### Administrasjonsmåte

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

Behandlingsområdet skal ikke bandasjeres eller okkluderes på annen måte.

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

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

Hendene må vaskes nøye før og etter påføring av kremen.

#### Glemt dose

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Generelle instruksjoner for behandlingen

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

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

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

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

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

### Lokale hudreaksjoner

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

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

### Systemiske reaksjoner

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

Pasienter med reduserte hematologiske reserver bør overvåkes under nøye oppsyn av en erfaren lege (se pkt. 4.8).

### Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt hjerte- lever- eller nyrefunksjon var ikke inkludert i de kliniske studiene. Disse pasientene bør overvåkes under nøye oppsyn av en erfaren lege.

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

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

### Ny behandling

Se pkt. 4.2 og 5.1 for informasjon om ny behandling av aktinisk keratose lesjoner som har forsvunnet etter to behandlingsperioder på 2 uker og som deretter kommer tilbake.

### Hjelpestoffer

Stearylalkohol og cetylalkohol kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt). Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner og mild lokal irritasjon.

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

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

For imikvimod er det ingen data tilgjengelig om eksponering under graviditet. Dyreforsøk tyder ikke på noen direkte eller indirekte skadevirkninger på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller utvikling etter fødselen (se 5.3).

Det skal utvises forsiktighet ved forskrivning av Zyclara til gravide kvinner. Zyclara skal kun brukes under svangerskapet hvis de potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

##### Amming

Det er ukjent om imikvimod eller metabolitter utskilles i morsmelk.

En risiko for nyfødte / spedbarn kan ikke utelukkes.

Det må tas en avgjørelse om å avbryte amming eller å seponere / avstå fra Zyclarabehandling, der fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for kvinnen tas med i betraktningen.

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

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

I kliniske studier opplever de fleste pasienter (159/160) som bruker Zyclara til behandling av AK lokale hudreaksjoner (oftest erytem, skorper og avflassing/tørighet) på påføringsområdet. Bare 11 % (17/160) av pasientene i kliniske studier med Zyclara ville imidlertid ha hvileperioder (behandlingsavbrytelse) på grunn av lokale bivirkninger. Noen systemiske bivirkninger, inkludert hodepine 6% (10/160) og tretthet 4% (7/160), ble rapportert av pasienter som ble behandlet med Zyclara i kliniske studier.

##### Tabulert liste over bivirkninger

Data som vises i tabellen nedenfor viser:

- eksponering for Zyclara eller vehikkel i ovennevnte studier (frekvensene svært vanlige til mindre vanlige, og høyere frekvens etter vehikkel).
- erfaring med imikvimod 5 % krem

Hyppighet er definert som:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ),

Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ),

Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ),

Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ),

Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

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

|  |                |                                      |
|--|----------------|--------------------------------------|
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 | Vanlige        | Hyperpigmentert hud                  |
|  |                | Myalgi                               |
|  | Artralgi       |                                      |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | Mindre vanlige | Ryggsmerter                          |
|  |                | Smerter i armer og ben               |
|  | Svært vanlige  | Erytem på påføringsstedet            |
|  |                | Skorpedannelse på påføringsstedet    |
|  |                | Avflassing på påføringsstedet        |
|  |                | Tørrhet på påføringsstedet           |
|  |                | Ødem på påføringsstedet              |
|  |                | Sår på påføringsstedet               |
|  |                | Sekretjon fra påføringsstedet        |
|  | Vanlige        | Reaksjon på påføringsstedet          |
|  |                | Kløe på påføringsstedet              |
|  |                | Smerte på påføringsstedet            |
|  |                | Hevelse på påføringsstedet           |
|  |                | Brennende følelse på påføringsstedet |
|  |                | Irritasjon på påføringsstedet        |
|  |                | Utslett på påføringsstedet           |
|  |                | Tretthet                             |
|  |                | Feber                                |
|  |                | Influensaliknende sykdom             |
|  |                | Smerter                              |
|  | Brystsmerter   |                                      |
|  | Mindre vanlige | Dermatitt på påføringsstedet         |
|  |                | Blødning på påføringsstedet          |
|  |                | Papler på påføringsstedet            |
|  |                | Parestesi på påføringsstedet         |
|  |                | Hyperestesi på påføringsstedet       |
|  |                | Inflammasjon på påføringsstedet      |
|  |                | Arr på påføringsstedet               |
|  |                | Hudskade på påføringsstedet          |
|  |                | Vesikler på påføringsstedet          |
| Varme på påføringsstedet   |                |                                      |
| Asteni   |                |                                      |
| Frysninger   |                |                                      |
| Letargi  |                |                                      |
| Ubehag   |                |                                      |
| Inflammasjon   |                |                                      |

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Sykdommer i blod*

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

#### *Hudinfeksjoner*

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

#### *Hypopigmentering og hyperpigmentering*

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

#### *Hudreaksjoner utenom påføringsstedet*

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

#### *Alopeci*

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

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

Behandling av overdosering bør bestå av behandling av kliniske symptomer.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Farmakodynamiske effekter

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

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

#### Klinisk effekt og sikkerhet



Effekten av Zyclara ble undersøkt i to dobbeltblinde, randomiserte vehikkelkontrollerte kliniske studier. Pasientene hadde 5-20 typiske synlige eller palpable AK-lesjoner i et område større enn 25 cm<sup>2</sup>, enten i ansiktet eller hodebunnen. 319 forsøkspersoner med AK ble behandlet med opptil 2 engangsposer med imikvimod 3,75 % krem 1 gang daglig eller en matchende vehikkelkrem i 2 behandlingsperioder på 2 uker, adskilt av en 2-ukers behandlingspause. I de kombinerte studiene var den fullstendige fjerningshastigheten for hele ansiktet eller hodebunnen med imikvimod 3,75 % krem 35,6 % (57/160 pasienter, KI 28,2 %, 43,6 %), med vehikkel 6,3 % (10/159 pasienter, KI 3,1 %, 11,3 %) ved oppfølgingsbesøket 8 uker etter avsluttet behandling. Det ble ikke observert noen samlede forskjeller i effekt eller sikkerhet mellom pasienter  $\geq$  65 år og yngre pasienter. Skvamøst cellekarsinom (SCC) ble rapportert hos 1,3 % (2/160) av pasientene som ble behandlet med imikvimod 3,75%, og 0,6 % (1/159) hos de som ble behandlet med vehikkel. Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant.

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

I to åpne, randomiserte, kontrollerte kliniske studier sammenlignet man de langsiktige effektene av imikvimod 5% (ikke med dette legemidlet på 3,75% ) og topikal diklofenak (3% gel). For begge behandlingsgruppene var det behandlede AK-området lokalisert til issen eller ansiktet med et sammenhengende areal på ca. 40 cm<sup>2</sup> der median baselineverdien var 7 klinisk typiske AK-lesjoner. Behandlingene ble gitt i henhold til gjeldende retningslinjer. Disse studiene viste at imikvimod var bedre enn topikal diklofenak i å forebygge histologisk progresjon av AK-lesjoner in situ eller invasiv skvamøst cellekarsinom (SCC). I tillegg støttet disse studiene bruk av opptil to ytterligere behandlingssykluser av imikvimod når AK-lesjonene ikke er fullstendig fjernet, eller hvis AK-lesjonene kommer tilbake etter vellykket innledende behandling med imikvimod.

### Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zyclara i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved aktinisk keratose (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pедиатrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Mindre enn 0,9 % av en lokalt applisert enkel dose av radiomerket imikvimod ble absorbert gjennom huden hos mennesker.

Systemisk eksponering (perkutan penetrasjon) ble beregnet ut fra utskilt karbon-14 [<sup>14</sup>C]-imikvimod i urin og avføring.

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

## Eliminasjon

Den lille mengden som ble absorbert til den systemiske sirkulasjonen ble hurtig utskilt gjennom både urin og avføring i et gjennomsnittlig forhold på tilnærmet 3:1.

Tilsynelatende halveringstid etter lokal dosering av 3,75 % imikvimodkrem i den farmakokinetiske studien, ble beregnet til ca. 29 timer.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

En 18-måneders karsinogenisitetsstudie hos mus med administrasjon av imikvimod på huden 3 dager/uke, førte ikke til tumorutvikling på applikasjonsstedet. Bare hos hunnmus var hyppigheten av hepatocellulære adenomer litt høyere sammenlignet med kontrollene. Insidensen samsvarer med spekteret av spontane tumorer som er kjent hos mus, korrelert med alder. Derfor betraktes disse funnene som tilfeldige. Da imikvimod absorberes dårlig gjennom human hud og ikke er mutagent er det sannsynlig at risikoen for systemisk eksponering er lav. Videre ble det ikke sett tumorer på noen steder i en 2-års oral karsinogenisitetsstudie hos rotter.

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Isostearinsyre  
Benzylalkohol  
Cetylalkohol  
Stearylalkohol  
Parafin, hvit myk  
Polysorbat 60  
Sorbitanstearat  
Glyserol  
Metylparahydroksybenzoat (E 218)  
Propylparahydroksybenzoat (E 216)  
Xantangummi  
Vann, rensset

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

18 måneder.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
En åpent pose skal ikke benyttes om igjen.

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

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

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/783/001-003

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.08.2012  
Dato for siste fornyelse: 22/03/2017

### **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Tyskland

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSURer)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

## **VEDLEGG III**

### **MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zyclara 3,75 % krem  
imikvimod

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

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

Les pakningsvedlegget før bruk.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Krem  
14 engangsposer  
28 engangsposer  
56 engangsposer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Brukes kutant

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

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

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 C.



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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch nr

**14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zyclara

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**TEKST PÅ ENGANGSPOSE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Zyclara 3,75 % krem  
imikvimod  
Til bruk på hud

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

250 mg

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Zyclara 3,75 % krem**

imikvimod

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

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

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Zyclara er, og hva det brukes mot**

Zyclara 3,75 % krem inneholder virkestoffet imikvimod, som er et immunstimulerende middel (for å stimulere immunsystemet hos mennesker).

Dette legemidlet forskrives til behandling av aktinisk keratose hos voksne.

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

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

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

#### **2. Hva du må vite før du bruker Zyclara**

##### **Bruk ikke Zyclara**

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

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

##### **Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet:**

- hvis du tidligere har brukt dette legemidlet eller andre lignende preparater i en annen konsentrasjon
- hvis du har autoimmune sykdommer
- hvis du har hatt en organtransplantasjon
- hvis du har unormale blodverdier

## Generelle instruksjoner under behandlingen

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

## Lokale hudreaksjoner

Mens du bruker Zyclara kan du oppleve lokale hudreaksjoner på grunn av måten Zyclara virker på huden din. Disse reaksjonene kan være et tegn på at legemidlet virker som det skal.

Mens du bruker Zyclara og til huden er tilhelet, er det sannsynlig at behandlingsområdet ser merkbart annerledes ut enn normal hud. Det er også mulig at eksisterende betennelser kan bli midlertidig verre. Dette legemidlet kan også forårsake influensalignende symptomer (inkludert tretthet, kvalme, feber, muskel- og leddsmerter og skjelvinger) før og samtidig med lokale hudreaksjoner.

Hvis influensalignende symptomer eller følelse ubehag eller intense lokale hudreaksjoner oppstår, kan en hvileperiode på flere dager tas. Du kan gjenoppta behandlingen med imikvimod krem etter at hudreaksjonen har moderert seg. Imidlertid bør ingen 2-ukers behandlingssyklus forlenges på grunn av tapte doser eller hvileperioder.

Intensiteten av de lokale hudreaksjoner har en tendens til å være lavere i den andre syklusen enn i den første behandlingssyklusen med Zyclara.

Behandlingsrespons kan ikke vurderes adekvat før lokale hudreaksjoner er forsvunnet. Du bør fortsette behandlingen som forskrevet.

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

### **Barn og ungdom**

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

### **Andre legemidler og Zyclara**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Rådfør deg med legen din før du starter behandlingen hvis du får immunsuppressive legemidler som hemmer immunsystemet.

Unngå samtidig bruk av Zyclara og enhver annen imikvimod krem i samme behandlingsområdet.

### **Graviditet og amming**

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

Legen din vil diskutere risiko og fordeler ved bruk Zyclara under svangerskapet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter ved graviditet.

Det er ikke kjent om imikvimod går over i morsmelk. Du bør ikke bruke Zyclara hvis du ammer eller planlegger å amme. Legen din vil diskutere om du bør slutte å amme eller avslutte Zyclara behandling.

### Kjøring og bruk av maskiner

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

### Zyclara inneholder metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat, cetylalkohol, stearylalkohol og benzylalkohol.

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

Stearylalkohol og cetylalkohol kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt). Dette legemidlet inneholder 5 mg benzylalkohol i hver engangspose. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner og mild lokal irritasjon.

### 3. Hvordan du bruker Zyclara

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

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

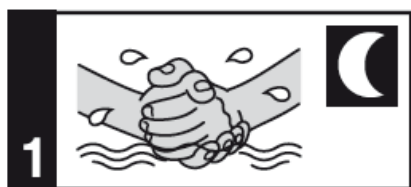
#### Dosering

Påfør Zyclara på det påvirkede området 1 gang daglig rett før sengetid.

Maksimal daglig dose er 2 engangsposer (500 mg = 2 engangsposer, hver på 250 mg).

Zyclara skal ikke påføres på områder større enn enten hele ansiktet **eller** hodebunnen.

#### Administrasjonsmåte



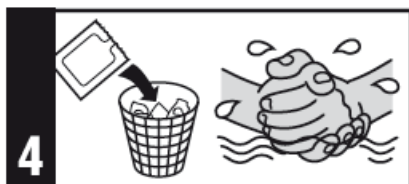
1. Vask hendene dine og behandlingsområdet nøye med mild såpe og vann før du går til sengs. Tørk hendene ordentlig og la området tørke.



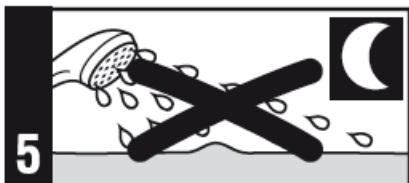
2. Åpne en ny engangspose med Zyclara og klem litt krem ut på fingertuppen. Du skal ikke bruke mer enn 2 engangsposer ved hver påføring.



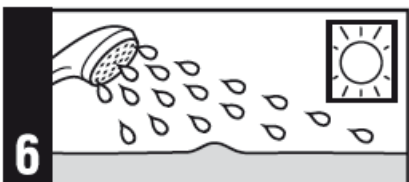
3. Påfør et tynt lag med Zyclara på det aktuelle området. Masser den forsiktig inn i området inntil kremen blir borte. Unngå kontakt med øyne, lepper og nesebor.



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



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



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

#### Varighet av behandlingen:

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

#### **Dersom du tar for mye av Zyclara**

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

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

#### **Dersom du har glemt å ta Zyclara**

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

#### **Dersom du avbryter behandling med Zyclara**

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

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

#### **4. Mulige bivirkninger**

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

Søk medisinsk hjelp øyeblikkelig dersom noen av disse alvorlige bivirkningene forekommer mens du bruker dette legemidlet:

Alvorlige hudreaksjoner (frekvens ikke kjent) med hudlesjoner eller flekker på huden din som begynner som små røde områder og utvikler seg til å se ut som små skiver, muligens med symptomer som kløe, feber, generell sykdomsfølelse, smerter i ledd, synsproblemer, brennende, smertefulle eller

kløende øyne og munnsår. Hvis du opplever dette skal du avbryte bruken av dette legemidlet og kontakte legen din umiddelbart.

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

Noen pasienter som lider av autoimmune sykdommer kan oppleve forverring av tilstanden. Snakk med legen din hvis du merker noen endring under behandlingen med Zyclara.

Hvis det er puss eller andre tegn på hudinfeksjon (frekvens ikke kjent) bør du diskutere det med legen din.

Mange av bivirkningene av dette legemidlet skyldes den lokale virkningen på huden din. Lokale hudreaksjoner kan være et tegn på at legemidlet virker som det skal. Hvis huden din reagerer sterkt eller hvis hudreaksjonen oppleves som ubehagelig når du bruker dette legemidlet, skal du avbryte påføringen av kremen og vaske området med mild såpe og vann. Deretter skal du kontakte legen din eller apotek. Han kan gi deg råd om å avbryte påføringen av dette legemidlet i noen dager (dvs. ha en kort pause fra behandlingen).

Følgende bivirkninger er rapportert med imikvimod:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- rødhet i huden, skorpdannelse, avflassing, sekresjon, hudtørrehet, hudhevelse, hudsår og redusert hudpigmentering på påføringsstedet

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- ytterligere reaksjoner på påføringsstedet, f.eks. hudinflammasjon, kløe, smerte, brennende følelse, irritasjon og utslett
- hovne kjertler
- hodepine
- svimmelhet
- appetittløshet
- kvalme
- diaré
- oppkast
- influensalignende symptomer
- feber
- smerter
- muskel- og leddsmerter
- brystmerter
- søvnløshet
- tretthet
- virusinfeksjon (herpes simplex)
- økt blodsukker

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

- forandringer på påføringsstedet, f.eks. blødning, små hovne områder på huden, inflammasjon, kribling og stikkende følelse, økt følsomhet overfor berøring, arrdannelse, varmfølelse, hudskade, blemmer og pustler.
- svakhet
- skjelving
- energimangel (letargi)
- ubehag
- hovent ansikt
- ryggmerter
- smerter i armer og ben
- nesetetthet



- halssmerter
- øyeirritasjoner
- hovne øyelokk
- depresjon
- irritabilitet
- munntørrhet
- magesmerter

**Sjeldne** (kan forekomme hos opp til 1 av 1 000 personer)

- forverring av autoimmune sykdommer (en sykdom som skyldes en unormal immunrespons er en autoimmun sykdom)
- hudreaksjoner utenom påføringsstedet

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

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

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Zyclara

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Zyclara etter utløpsdatoen (EXP) som er angitt på ytterpakningen og posen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden. Oppbevares ved høyst 25 °C.

En åpnet pose skal ikke benyttes om igjen.

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Zyclara

- Virkestoffet er imikvimod. Hver engangspose inneholder 9,375 mg imikvimod i 250 mg krem (100 mg krem inneholder 3,75 mg imikvimod)
- Andre innholdsstoffer er isostearinsyre, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, hvit myk parafin, polysorbat 60, sorbitanstearat, glyserol, metylparahydroksybenzoat (E 218), propylparahydroksybenzoat (E 216), xantangummi, rensset vann. Se også avsnitt 2 «Zyclara inneholder metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat, cetylalkohol, stearylalkohol og benzylalkohol»).

## **Hvordan Zyclara ser ut og innholdet i pakningen**

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

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

## **Tilvirker**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

### **België/Belgique/Belgien**

Viartis  
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

### **Magyarország**

Viartis Healthcare Kft.  
1138 Budapest  
Váci út 150  
Tel: +36 1 465 2100

### **Česká republika**

Viartis 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  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatri Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatri OÜ Liivalaia 13/15  
11018 Tallinn  
Tel: +372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatri Hellas Ltd Αγίου Δημητρίου 63  
17456 Αλιμος  
Τηλ: +30 210 010 0002

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Viatri 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.  
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**

Viatri Austria GmbH  
Guglgasse 15  
1110 Wien  
Tel: + 43 (0)1 86 390 0

**Polska**

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

**Portugal**

Viatri Healthcare, Lda.  
Av. D. João II,  
Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4  
1990-095 Lisboa  
Tel: +351 214 127 200

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Tel.: +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 9550

**Italia**

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

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

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

**Lietuva**

Viatrix UAB  
Žalgirio str. 90-100  
Vilnius LT-09303  
Tel. + 370 52051288

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent (MM/ÅÅÅÅ)**

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