

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zyclara 3,75 % kräm

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Varje gram kräm innehåller 37,5 mg imikvimod.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

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

Cetylalkohol 22,0 mg/ g kräm

Stearylalkohol 31,0 mg/g kräm

Bensylalkohol 20,0 mg/g kräm

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Kräm.

Vit till svagt gul kräm med enhetligt utseende.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Behandlingsområde är ansikte eller skalp med skalliga områden.

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

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

behandlingskuren även om alla aktiniska keratoser förefaller ha försvunnit.

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

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

Nedsatt lever- och njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

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

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

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

Händerna ska tvättas noga före och efter applicering av kräm.

Missad dos

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna instruktioner för behandling

För lesioner som är kliniskt atypiska för AK eller som misstänks vara maligna ska biopsi tas för att bestämma lämplig behandling. Kontakt med ögon, läppar eller näsborrar ska undvikas eftersom imikvimod inte har utvärderats för behandling av aktiniska keratoser på ögonlock, insidan av näsborrar eller öron, eller innanför läpparnas röda område.

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

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

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

Lokala hudreaktioner

Under behandling och fram till läkning ser den berörda huden sannolikt märkbart annorlunda ut än normal hud. Lokala hudreaktioner är vanliga men dessa reaktioner avtar vanligtvis i intensitet under behandling eller lägger sig efter avslutad

behandling med imikvimodkräm. I sällsynta fall kan intensiva lokala inflammatoriska reaktioner, inklusive vätskande hud eller huderosion, förekomma redan efter några få appliceringar med imikvimodkräm.

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

Systemiska reaktioner

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

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

Särskilda populationer

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

Användning på immunkomprometterade patienter och/eller patienter med autoimmuna tillstånd

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

Återbehandling

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

Hjälpämnen

Stearylalkohol och cetylalkohol kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit). Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zyclara har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

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

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

Tabulerad företeckning över biverkningar

Data som presenteras i tabellen nedan återspeglar:

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

Frekvenser är definierade som:

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

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

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

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

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

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Herpes simplex
	Mindre vanliga	Infektion
		Pustlar
	Ingen känd frekvens	Hudinfektion
Blod- och lymfsystemet	Vanliga	Lymfadenopati
	Ingen känd frekvens	Sänkt hemoglobin
		Sänkning av antalet vita blodkroppar
		Sänkning av antalet neutrofiler
		Sänkning av antalet trombocyter
Immunsystemet	Sällsynta	Försämring av autoimmunt tillstånd
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
		Förhöjt blodglukos
Psykiska störningar	Vanliga	Sömnlöshet
	Mindre vanliga	Depression
		Irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
		Yrsel

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Ögon	Mindre vanliga	Konjunktival irritation
		Ögonlocksödem
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Mindre vanliga	Nästappa
		Faryngolaryngeal smärta
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Förhöjda leverenzymvärden
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
		Diarré
		Kräkningar
	Mindre vanliga	Muntorrhet
		Buksmärta
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Erytem
		Sårskorpor
		Hudexfoliering
		Hudödem
		Hudsår
		Hypopigmentering av hud
	Vanliga	Dermatit
	Mindre vanliga	Ansiktsödem
	Sällsynta	Dermatologisk reaktion på andra ställen
	Ingen känd frekvens	Alopeci
		Erytema multiforme

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
		Stevens-Johnsons syndrom
		Kutan lupus erytematos
		Hyperpigmentering av hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelvärk
		Ledsmärta
	Mindre vanliga	Ryggont
		Smärta i extremitet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Erytem på appliceringsställe
		Skorpbildning på appliceringsställe
		Exfoliering på appliceringsställe
		Torrhet på appliceringsställe
		Ödem på appliceringsställe
		Hudsår på appliceringsställe
		Vätskande hud på appliceringsställe
	Vanliga	Reaktion på appliceringsställe
		Klåda på appliceringsställe

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
		Smärta på appliceringsställe
		Svullnad på appliceringsställe
		Sveda på appliceringsställe
		Irritation på appliceringsställe
		Utslag på appliceringsställe
		Utmattning
		Pyrexia
		Influensaliknande sjukdom
		Smärta
		Bröstsmärta
	Mindre vanliga	Dermatit på appliceringsställe
		Blödning på appliceringsställe
		Papulor på appliceringsställe
		Paraesthesi på appliceringsställe
		Hyperesthesi på appliceringsställe
		Inflammation på appliceringsställe

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
		Ärr på appliceringsställe
		Hudnedbrytning på appliceringsställe
		Vesiklar på appliceringsställe
		Värmekänsla på appliceringsställe
		Asteni
		Frossa
		Letargi
		Obehag
		Inflammation

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blod- och lymfsystemet

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

Hudinfektioner

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

Hypopigmentering och hyperpigmentering

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

Dermatologisk reaktion på andra ställen

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

Alopeci

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

4.9 Överdoser

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

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

Vid behandling av överdosering ges symtomatisk behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Farmakodynamisk effekt

Imikvimod är en immunresponsmodifierare. Den är den ledande substansen i imidazolinfamiljen. Studier på mättnadsbar bindning tyder på att det finns membranreceptorer för imikvimod på

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Effektiviteten hos Zyclara studerades i två dubbelblindade, randomiserade, vehikelkontrollerade kliniska studier. Patienterna hade 5-20 typiska synliga eller palperbara AK-lesioner på ett område som översteg 25 cm² i antingen ansiktet eller på skalliga områden på skalpen. 319 försökspersoner med AK behandlades med upp till två dospåsar en gång per dag med imikvimod 3,75 % kräm, eller motsvarande vehikelkräm i två 2-veckors behandlingscykler som åtskildes av två behandlingsfria veckor. För de kombinerade studierna var den fullständiga clearancefrekvensen för ansikte eller skalp med imikvimod 3,75 % kräm 35,6 % (57/160 patienter, CI 28,2 %, 43,6 %) med vehikel 6,3 % (10/159 patienter, CI 3,1 %, 11,3 %) vid besök åtta veckor

efter slutförd behandling. Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effektivitet observerades mellan patienter som var minst 65 år och de yngre patienterna. Skvamöst cellkarcinom (SCC) rapporterades för 1,3 % (2/160) av patienter behandlade med imikvimod 3,75 %, och för 0,6 % (1/159) av patienter behandlade med vehikel. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant.

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

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

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

I en farmakokinetisk studie med imikvimod 3,75 % kräm med applicering av två dospåsar en gång per dag (18,75 mg imikvimod/dag) i upp till tre veckor i ansiktet och/eller på skalp (cirka 200 cm²), observerades låg systemisk absorption av imikvimod hos patienter med AK. Jämviktskoncentrationsnivåer erhöles på två veckor och tid till maximala koncentrationer (T_{max}) varierade mellan sex och nio timmar efter sista applicering.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej förvaras över 25 °C.

Öppnade dospåsar får inte återanvändas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningar med 14, 28 och 56 dospåsar av polyester/vit lågdensitetspolyetylen/aluminiumfolie för engångsbruk, innehållande 250 mg kräm.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/783/001-003

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 23/08/2012

Förnyat godkännande: 22/03/2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02/2024

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