

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zyclara 3,75 % Creme

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 9,375 mg Imiquimod in 250 mg Creme (3,75 %).

Ein Gramm Creme enthält 37,5 mg Imiquimod.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E218) 2,0 mg/g Creme

Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E216) 0,2 mg/g Creme

Cetylalkohol (Ph. Eur.) 22,0 mg/g Creme

Stearylalkohol (Ph. Eur.) 31,0 mg/g Creme

Benzylalkohol 20,0 mg/g Creme

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Creme.

Weiß bis leicht gelbliche Creme mit gleichmäßigem Aussehen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zyclara ist angezeigt für die topische Behandlung von klinisch typischer, nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher, sichtbarer oder tastbarer aktinischer Keratose (AK) im Gesicht oder auf der unbehaarten Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Zyclara (pro Anwendung bis zu 2 Beutel mit je 250 mg Imiquimod-Creme pro Beutel) sollte einmal täglich vor dem Zubettgehen über zwei Behandlungszyklen von jeweils zwei Wochen, die durch einen zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitraum getrennt sind, auf die Haut im betroffenen Behandlungsbereich aufgetragen oder nach Anweisung des Arztes angewendet werden.

Der Behandlungsbereich ist das gesamte Gesicht bzw. die unbehaarte Kopfhaut.

Lokale Hautreaktionen im Behandlungsbereich sind teilweise zu erwarten und aufgrund der Wirkungsweise häufig (siehe Abschnitt 4.4). Wenn dies aufgrund der Beschwerden des Patienten oder der Intensität der lokalen Hautreaktionen erforderlich wird, kann die Behandlung für einige Tage unterbrochen werden. Allerdings sollte keiner der zweiwöchigen Behandlungszyklen aufgrund von ausgelassenen Anwendungen oder Behandlungspausen verlängert werden.

Während der Behandlung kann aufgrund der wahrscheinlichen Wirkung von Imiquimod, subklinische Läsionen sichtbar zu machen und zu behandeln, ein vorübergehendes Ansteigen der Anzahl an aktinischen Keratosen beobachtet werden. Bis zum Abheilen lokaler Hautreaktionen kann das An-

sprechen des Patienten auf die Therapie nicht adäquat beurteilt werden. Die Patienten sollten die Behandlung wie verschrieben fortsetzen. Auch wenn alle aktinischen Keratosen anscheinend verschwunden sind, sollte die Behandlung über den vollständigen Behandlungszeitraum weitergeführt werden.

Das klinische Therapieergebnis kann nach der Regeneration der behandelten Haut beurteilt werden, d. h. etwa 8 Wochen nach Behandlungsende und danach in angemessenen Abständen entsprechend der klinischen Einschätzung. Läsionen, die 8 Wochen nach dem zweiten Behandlungszyklus nicht vollständig auf die Therapie ansprechen, sollten erneut sorgfältig bewertet und eine weitere zweiwöchige Behandlung mit Zyclara kann in Betracht gezogen werden. Eine andere Behandlung wird empfohlen, wenn die behandelte(n) Läsion(en) ein unzureichendes Ansprechen auf Zyclara zeigt(en). Aktinische Keratose-Läsionen, die nach zwei zweiwöchigen Zyclara-Behandlungszyklen abgeheilt sind und in der Folge wieder auftreten, können nach mindestens 12 Wochen Behandlungspause erneut mit einem oder zwei weiteren Zyclara-Behandlungszyklen von zwei Wochen behandelt werden.

#### Leber- und Niereninsuffizienz

Patienten mit einer Leber- oder Niereninsuffizienz wurden nicht in den klinischen Studien mit eingeschlossen. Die Therapie dieser Patienten sollte unter enger Beobachtung eines erfahrenen Arztes erfolgen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Imiquimod für die Behandlung von aktinischer Keratose bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

#### Art der Anwendung

Zyclara ist nur für die äußere Anwendung bestimmt. Jeder Kontakt mit Augen, Lippen und Nasenlöchern ist zu vermeiden.

Der Behandlungsbereich darf nicht verbunden oder auf andere Weise luftdicht abgedeckt werden.

Um einen möglichst großen Behandlungserfolg mit Zyclara zu erzielen, sollte der verschreibende Arzt dem Patienten die ordnungsgemäße Anwendung demonstrieren.

Zyclara sollte einmal täglich vor dem Zubettgehen auf die Haut im betroffenen Behandlungsbereich aufgetragen werden und etwa 8 Stunden lang auf der Haut verbleiben. In diesem Zeitraum ist das Duschen oder Baden zu vermeiden. Vor dem Auftragen der Creme sollte der Patient den Behandlungsbereich mit milder Seife und Wasser waschen und dann gründlich trocknen lassen. Zyclara ist als dünner Film auf den gesamten Behandlungsbereich aufzutragen und in die Haut einzureiben, bis die Creme eingezogen ist. Bei jeder täglichen Anwendung dürfen bis zu zwei Beutel Zyclara auf den Behandlungsbereich (das gesamte Gesicht oder die Kopfhaut, aber nicht auf beide) aufgebracht werden. Teilweise geleerte Beutel sind zu verwerfen und nicht erneut zu verwenden. Zyclara sollte etwa 8 Stunden lang auf der Haut verbleiben; nach dieser Zeit muss die Creme unbedingt wieder entfernt werden, indem

man das Hautareal und die Hände mit milder Seife und Wasser wäscht.

Vor und nach dem Auftragen der Creme sind die Hände gründlich zu waschen.

#### Ausgelassene Anwendungen

Falls eine Anwendung vergessen oder ausgelassen wurde, sollte der Patient bis zum nächsten Abend mit der Anwendung von Zyclara warten und dann mit dem üblichen Therapieplan fortfahren. Die Creme sollte nicht öfter als einmal täglich aufgetragen werden. Keiner der Behandlungszyklen sollte aufgrund von vergessenen oder ausgelassenen Anwendungen oder Behandlungspausen über zwei Wochen hinaus ausgedehnt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allgemeine Hinweise für die Behandlung

Für eine aktinische Keratose atypische oder malignitätsverdächtige Läsionen sollten einer Biopsie unterzogen werden, um die geeignete Behandlung festzulegen.

Der Kontakt mit den Augen, Lippen und Nasenlöchern ist zu vermeiden, da Imiquimod nicht für die Behandlung aktinischer Keratosen auf Augenlidern, im Innern der Nase oder der Ohren oder auf dem Lippenbereich innerhalb des Lippenrots untersucht wurde.

Es wird nicht empfohlen, eine Therapie mit Imiquimod-Creme zu beginnen, bevor die Haut nach vorhergehender Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder nach chirurgischen Eingriffen wieder abgeheilt ist. Eine Anwendung auf geschädigter Haut könnte zu einer erhöhten systemischen Resorption von Imiquimod und damit zu einem höheren Risiko für Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Da Bedenken hinsichtlich einer erhöhten Empfindlichkeit für einen Sonnenbrand bestehen, wird die Verwendung von Sonnenschutzmitteln angeraten. Für die Dauer der Anwendung von Zyclara sollten die Patienten natürliches oder künstliches Sonnenlicht (Sonnenbank bzw. die Behandlung mit UVA-/B-Licht) minimieren oder meiden. Die behandelte Hautoberfläche ist vor Sonneneinwirkung zu schützen.

Imiquimod wird für die Behandlung von AK-Läsionen mit starker Hyperkeratose oder Hypertrophie (wie bei Hauthörnern) nicht empfohlen.

#### Lokale Hautreaktionen

Während der Therapie und bis zum Abheilen kann die betroffene Haut deutlich anders aussehen als die normale Haut. Lokale Hautreaktionen treten häufig auf. Allerdings nehmen diese Reaktionen normalerweise im Laufe der Behandlung an Intensität ab oder gehen nach Absetzen der Therapie mit Imiquimod-Creme zurück. In seltenen Fällen kann es bereits nach nur einigen Anwendungen von Imiquimod-Creme zu starken lokalen Entzündungsreaktionen (einschließlich nässender Haut oder Hauterosion) kommen.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der vollständigen Abheilungsrate und der Intensität lokaler Hautreaktionen (wie zum Beispiel Erythem). Diese lokalen Hautreaktionen können mit der Stimulation der lokalen Immunantwort in Verbindung stehen. Darüber hinaus kann Imiquimod entzündliche Hauterkrankungen verschlimmern.

Wenn dies aufgrund der Beschwerden des Patienten oder der Intensität der lokalen Hautreaktionen erforderlich wird, kann man die Behandlung für einige Tage unterbrechen. Die Therapie mit Imiquimod kann wieder aufgenommen werden, sobald die Hautreaktionen zurückgegangen sind. Es hat den Anschein, dass die Stärke der lokalen Hautreaktionen im zweiten Behandlungszyklus mit Zyclara niedriger liegt als im ersten.

#### Systemische Reaktionen

Grippeähnliche systemische Symptome können starke lokale Hautreaktionen begleiten oder diesen sogar vorausgehen. Dazu zählen unter anderem Abgeschlagenheit, Übelkeit, Fieber, Myalgien, Arthralgien und Schüttelfrost. Eine Unterbrechung der Anwendung oder eine Dosisanpassung ist dann in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Imiquimod sollte mit Vorsicht bei Patienten mit verminderter hämatologischer Reserve angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Therapie von Patienten mit verminderter hämatologischer Reserve sollte unter enger Beobachtung eines erfahrenen Arztes erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Spezielle Patientengruppen

Patienten mit kardialer, hepatischer oder renaler Beeinträchtigung wurden nicht in klinischen Studien eingeschlossen.

Die Therapie dieser Patienten sollte unter enger Beobachtung eines erfahrenen Arztes erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Anwendung bei immunsupprimierten Patienten und/oder bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zyclara bei immunsupprimierten Patienten (z. B. organtransplantierte Patienten) und/oder bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen ist nicht nachgewiesen. Aus diesem Grunde darf Imiquimod bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Der Nutzen einer Behandlung mit Imiquimod für diese Patienten ist gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung oder Graft-versus-host-Reaktion bzw. einer möglichen Verschlechterung der Autoimmunerkrankung abzuwägen.

#### Erneute Behandlung

Informationen zu einer erneuten Behandlung aktinischer Keratose-Läsionen, die nach zwei Zyclara-Behandlungszyklen von zwei Wochen abgeheilt waren und wieder auftreten, werden in Abschnitt 4.2 und 5.1 aufgeführt.

#### Sonstige Bestandteile

Cetylalkohol (Ph. Eur.) und Stearylalkohol (Ph. Eur.) können örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Hautreizungen hervor-

rufen. Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216) können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Darunter fallen auch Studien zu Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva. Aufgrund der minimalen perkutanen Resorption von Imiquimod-Creme sind Wechselwirkungen mit systemisch verabreichten Wirkstoffen nur sehr begrenzt zu erwarten.

Aufgrund der immunstimulierenden Eigenschaften sollte Imiquimod-Creme bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von Zyclara und anderen Imiquimod-Cremes im gleichen Behandlungsbereich ist zu vermeiden, da sie den gleichen Wirkstoff (Imiquimod) enthalten und somit das Risiko für das Entstehen lokaler Hautreaktionen und deren Intensität steigern können.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Imiquimod bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Verschreibung von Zyclara an Schwangere ist Vorsicht geboten. Zyclara sollte nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Imiquimod/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Zyclara verzichtet werden soll/die Behandlung mit Zyclara zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

##### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten vor; das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zyclara hat keinen oder nur einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die nachstehend dargestellten Daten zeigen die Exposition von 319 in zwei Doppelblind-Studien eingeschlossenen Patienten gegenüber Zyclara oder Placebo. Diese Probanden trugen bis zu zwei Beutel Zyclara 3,75 % Creme (oder Placebo) täglich auf die Haut im betroffenen Bereich (entweder das gesamte Gesicht oder die unbehaarte Kopfhaut, aber nicht beide) auf, und zwar im Rahmen von zwei jeweils zweiwöchigen Behandlungszyklen, die durch eine Behandlungspause von zwei Wochen getrennt waren.

Bei den meisten der Patienten der klinischen Studien (159/160), die Zyclara zur Behandlung von aktinischen Keratosen angewendet haben, traten lokale Hautreaktionen am Applikationsort auf (am häufigsten Erythem, Schorf und Exfoliation/Trockenheit am Applikationsort). Allerdings waren nur bei 11 % (17/160) der Patienten in den mit Zyclara durchgeführten klinischen Studien Therapiepausen (d. h. eine Unterbrechung der Behandlung) aufgrund lokaler unerwünschter Wirkungen erforderlich. Bei Patienten, die mit Zyclara in den klinischen Studien behandelt wurden, wurde über einige systemische Nebenwirkungen berichtet, unter anderem über Kopfschmerzen 6 % (10/160) und Abgeschlagenheit 4 % (7/160).

##### Tabelle zu den Nebenwirkungen

Die in der nachstehenden Tabelle auf Seite 4 aufgeführten Daten zeigen:

- die Exposition gegenüber Zyclara oder Placebo in den vorstehend erwähnten Studien (sehr häufiges bis gelegentliches Auftreten sowie eine höhere Häufigkeit als nach Placebo).
- die Erfahrung mit Imiquimod 5 % Creme

Die Häufigkeiten sind definiert als:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ );  
Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ );  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ );  
Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ );  
Sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und  
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

##### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

##### Erkrankungen des Blutes:

In klinischen Studien zur Untersuchung der Anwendung von Imiquimod 5 % Creme wurden erniedrigte Werte bei Hämoglobin, weißen Blutkörperchen, absoluten Neutrophilen und Thrombozyten beobachtet. Diese verringerten Werte werden bei Patienten mit einer normalen hämatologischen Reserve nicht als klinisch signifikant angesehen. Es wurden keine Studien bei Patienten mit einer reduzierten hämatologischen Reserve durchgeführt. Aus Anwendungsbeobachtungen wurde über erniedrigte Blutwerte, die eine klinische Intervention erforderten, berichtet.

##### Hautinfektion

Während der Behandlung mit Imiquimod wurden Hautinfektionen beobachtet. Zwar traten keine schweren Folgeerscheinungen auf, doch die Möglichkeit einer Infektion in

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Herpes simplex		
	Gelegentlich	Infektion Pusteln		
	Nicht bekannt	Hautinfektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Lymphadenopathie		
	Nicht bekannt	Haemoglobin erniedrigt Leukozytenzahl erniedrigt Neutrophilenzahl erniedrigt Thrombozytenzahl vermindert		
		Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Verschlimmerung von Autoimmun-erkrankungen
		Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie Glukose im Blut erhöht
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig		Schlaflosigkeit	
	Gelegentlich	Depression Reizbarkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz Schwindelgefühl		
		Augenerkrankungen	Gelegentlich	Bindehautreizung Augenlidoedem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich		Verstopfte Nase Halsschmerzen	
		Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Leberenzym erhöht
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Durchfall Erbrechen		
		Gelegentlich	Mundtrockenheit Abdominalschmerz	
			Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig
	Häufig	Dermatitis		
Gelegentlich	Gesichtsodem			
Selten	Hautreaktionen außerhalb vom Behandlungsbereich			
Nicht bekannt	Alopezie Erythema multiforme Stevens-Johnson-Syndrom kutaner Lupus erythematoses Hauthyperpigmentierung			
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig		Myalgie Arthralgie
				Gelegentlich
		Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		

Fortsetzung auf Seite 4

verletzter Haut sollte immer in Betracht gezogen werden.

#### Hypopigmentierung und Hyperpigmentierung

Nach der Anwendung von Imiquimod 5 % Creme gingen Berichte über lokale Hypopigmentierung und Hyperpigmentierung ein. Aus Folgeinformationen geht hervor, dass diese Veränderungen der Hautfarbe bei einigen Patienten bleibend sein können.

#### Hautreaktionen außerhalb vom Behandlungsbereich

In klinischen Studien mit Imiquimod 5 % Creme wurde in seltenen Fällen über dermatologische Wirkungen des Arzneimittels außerhalb vom Behandlungsbereich berichtet – einschließlich multiformes Erythem.

#### Alopezie

Bei klinischen Studien zur Untersuchung der Anwendung von Imiquimod 5 % Creme für die Behandlung der aktinischen Keratose wurde Alopezie mit einer Häufigkeit von 0,4 % (5/1214) an der Behandlungsstelle oder im umgebenden Bereich festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Bei topischer Applikation ist eine systemische Überdosierung von Imiquimod-Creme aufgrund der minimalen perkutanen Resorption unwahrscheinlich. In Studien an Kaninchen lag die letale dermale Dosis bei über 5 g/kg Körpergewicht. Eine andauernde dermale Überdosierung mit Imiquimod-Creme könnte zu schweren lokalen Hautreaktionen führen und das Risiko für systemische Reaktionen erhöhen.

Die versehentliche einmalige orale Aufnahme von 200 mg Imiquimod (entspricht dem Inhalt von mehr als 21 Beuteln Zyclara) könnte zu Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Myalgien und Fieber führen. Die klinisch schwerwiegendste Nebenwirkung, die nach mehreren oralen Dosen von  $\geq$  200 mg auftrat, zeigte sich in Hypotonie, die sich jedoch nach oraler oder intravenöser Flüssigkeitsgabe zurückbildete. Bei einer Überdosierung sollen die auftretenden klinischen Symptome therapiert werden.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung, antivirale Mittel, ATC-Code: D06BB10

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Imiquimod ist ein Immunmodulator. Es ist die Leitsubstanz der Imidazol-Gruppe. Stu-

## Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Fortsetzung</b> Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktion an der Applikationsstelle
		Pruritus an der Applikationsstelle
		Schmerzen an der Applikationsstelle
		Schwellung an der Applikationsstelle
		Brennen an der Applikationsstelle
		Irritation an der Applikationsstelle
		Ausschlag an der Applikationsstelle
		Müdigkeit
		Fieber
		Grippeähnliche Erkrankung
		Schmerz
	Brustkorbschmerzen	
	Gelegentlich	Dermatitis an der Applikationsstelle
		Blutung an der Applikationsstelle
		Papeln an der Applikationsstelle
		Paraesthesie an der Applikationsstelle
		Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle
		Entzündung an der Applikationsstelle
		Narbenbildung an der Applikationsstelle
		Hautzerstörung an der Applikationsstelle
		Bläschen an der Applikationsstelle
		Wärme an der Applikationsstelle
		Asthenie
		Schüttelfrost
		Lethargie
		Unbehagen
		Entzündung

dien zu sättigbaren Bindungen lassen auf die Existenz von Membranrezeptoren für Imiquimod an reagierenden Zellen schließen, die sogenannten Toll-like Rezeptoren 7 und 8. Imiquimod induziert die Freisetzung von Alpha-Interferon (IFN- $\alpha$ ) und anderen Zytokinen aus einer Vielzahl humaner und tierischer Zellen (zum Beispiel aus humanen Monozyten/Makrophagen und Keratinozyten). Die topische in-vivo-Applikation von Imiquimod-Creme auf Mäusehaut führte im Vergleich mit der Haut unbehandelter Mäuse zu erhöhten Konzentrationen bei IFN und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF). Die Gruppe der induzierten Zytokine variiert entsprechend der Herkunft des Zellgewebes. Darüber hinaus wurde nach dermalen Applikation und oraler Gabe von Imiquimod bei verschiedenen Labortieren und in Studien am Menschen die Freisetzung von Zytokinen induziert. In Tiermodellen erweist sich Imiquimod als wirksam gegen Virusinfektionen und entfaltet seine Antitumor-Eigenschaften vor allem durch die Induktion der Freisetzung von Alpha-Interferon und anderen Zytokinen.

Nach der topischen Anwendung von Imiquimod wurde anhand von Humandaten auch ein Anstieg der systemischen Konzentrationen des Alpha-Interferons und anderer Zytokine nachgewiesen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Zyclara wurde im Rahmen von zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Patienten hatten 5–20 typische, sichtbare oder tastbare AK-Läsionen innerhalb eines mehr als 25 cm<sup>2</sup> großen Behandlungsareals im Gesicht oder auf der unbehaarten Kopfhaut. Die 319 Probanden mit aktinischer Keratose wurden einmal täglich mit bis zu zwei Beuteln Imiquimod 3,75 % Creme oder einer entsprechenden Placebocreme behandelt, und zwar über zwei Behandlungszyklen von je zwei Wochen, die durch eine Behandlungspause von zwei Wochen getrennt waren. In der kombinierten Auswertung der Studien betrug die vollständige Abheilungsrate des gesamten Gesichts bzw. der unbehaarten Kopfhaut bei Therapie mit Imiquimod 3,75 % Creme 35,6 % (57/160 Patienten, CI [= Konfidenzintervall] 28,2 %, 43,6 %) und nach Placebo 6,3 % (10/159 Patienten, CI 3,1 %, 11,3 %), festgestellt bei der Nachuntersuchung 8 Wochen nach der Behandlung. Insgesamt wurden keine Unterschiede im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Patienten, die 65 Jahre und älter waren, und den jüngeren Patienten beobachtet. Bei 1,3 % (2/160) der mit Imiquimod 3,75 % behandelten Patienten sowie bei 0,6 % (1/159) der Patien-

ten, die Placebo erhalten hatten, wurde über ein Plattenepithelkarzinom (SCC) berichtet. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Im Rahmen einer Beobachtungsstudie, in der Patienten mit initialer vollständiger Abheilung nach Behandlung mit Imiquimod 3,75 % mindestens 14 Monate lang ohne weitere AK-Behandlung beobachtet wurden, zeigten 40,5 % dieser Patienten eine anhaltende vollständige Abheilung des gesamten Behandlungsbereichs (gesamtes Gesicht oder Kopfhaut). Darüber hinaus liegen keine Daten für Imiquimod 3,75 % zur langfristigen Heilung vor.

In zwei offenen, randomisierten, kontrollierten Studien wurden die Langzeiteffekte von Imiquimod 5 % (und nicht mit diesem 3,75 % Produkt) im Vergleich zu topischem Diclofenac (3 % Gel) untersucht. In diesen Studien befand sich der behandelte AK-Bereich auf der unbehaarten Kopfhaut oder im Gesicht mit einer zusammenhängenden Fläche von ungefähr 40 cm<sup>2</sup> und einer durchschnittlichen Anzahl von 7 klinisch typischen AK-Läsionen zu Studienbeginn. Die Studienbehandlung wurde nach den offiziellen Empfehlungen vorgenommen. Diese Studien zeigten, dass Imiquimod besser als topisches Diclofenac die histologische Progression von AK-Läsionen zu in-situ oder invasivem Plattenepithelkarzinom (SCC) verhinderte. Zusätzlich unterstützten diese Studien die Anwendung von bis zu zwei zusätzlichen Behandlungszyklen mit Imiquimod, wenn die AK-Läsionen nicht komplett abgeheilt waren oder wenn die AK-Läsionen nach erfolgreicher initialer Behandlung mit Imiquimod wieder auftraten.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zyclara eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei aktinischer Keratose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Weniger als 0,9 % einer topisch applizierten Einzeldosis von radioaktiv markiertem Imiquimod wurde über die Haut von Probanden resorbiert.

Die systemische Exposition (perkutane Penetration) wurde anhand der Wiederfindung von Kohlenstoff-14 aus [<sup>14</sup>C]-Imiquimod im Urin und in den Fäzes berechnet.

In einer pharmakokinetischen Studie mit Imiquimod 3,75 % Creme zeigte sich nach Applikation von 2 Beuteln einmal täglich (18,75 mg Imiquimod/Tag) über einen Zeitraum von bis zu drei Wochen auf das gesamte Gesicht und/oder die Kopfhaut (etwa 200 cm<sup>2</sup>) eine geringe systemische Aufnahme von Imiquimod bei Patienten mit aktinischer Keratose. Steady-state-Konzentrationen wurden innerhalb von zwei Wochen erreicht; die Dauer bis zur maximalen Konzentration (t<sub>max</sub>) variierte zwischen 6 und 9 Stunden nach der letzten Applikation.

#### Verteilung

Die durchschnittliche Maximalkonzentration von Imiquimod im Serum betrug am Ende der pharmakokinetischen Studie 0,323 ng/ml.

#### Biotransformation

Oral verabreichtes Imiquimod wird schnell und umfassend in zwei Hauptmetaboliten metabolisiert.

#### Elimination

Die geringe Wirkstoffmenge, die in den systemischen Kreislauf gelangte, wurde rasch über Urin und Fäzes in einem durchschnittlichen Verhältnis von 3: 1 ausgeschieden. In der pharmakokinetischen Studie berechnete man die offensichtliche Halbwertszeit nach topischer Applikation von 3,75%iger Imiquimod Creme mit etwa 29 Stunden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Mutagenität und Teratogenität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer viermonatigen Studie zur dermalen Toxizität bei der Ratte führten Dosen von 0,5 und 2,5 mg/kg Körpergewicht zu signifikant herabgesetztem Körpergewicht und erhöhtem Milzgewicht; in einer ebenfalls vier Monate dauernden Untersuchung zur dermalen Applikation bei Mäusen wurden ähnliche Wirkungen nicht beobachtet. Insbesondere bei den höheren Dosierungen zeigten sich bei beiden Spezies lokale Hautreizungen.

In einer Studie über 18 Monate zur Kanzerogenität bei Mäusen induzierte die dermale Applikation an drei Tagen in der Woche keine Tumoren an der Applikationsstelle. Nur bei weiblichen Tieren lag die Inzidenz hepatozellulärer Adenome geringfügig höher als bei den Vergleichstieren. Die Inzidenz entspricht dem Spektrum spontaner Tumore, das bei Mäusen entsprechend ihrem Alter bekannt ist. Aus diesem Grunde werden diese Befunde als zufällig betrachtet. Da Imiquimod nur eine geringe systemische Resorption aus der menschlichen Haut aufweist und nicht mutagen ist, ist jegliches Risiko für den Menschen aufgrund systemischer Absorption als gering anzusehen. Darüber hinaus wurden in einer Untersuchung über zwei Jahre zur oralen Kanzerogenität bei Ratten keinerlei Tumore nachgewiesen.

Imiquimod-Creme wurde in einem Photokanzerogenitäts-Bioassay bei Albino-Nacktmäusen, die einer simulierten ultravioletten Sonnenstrahlung (UVR) ausgesetzt wurden, untersucht. Diese Tiere wurden dreimal pro Woche mit Imiquimod-Creme behandelt und 40 Wochen lang an 5 Tagen in der Woche bestrahlt. Die Mäuse wurden dann weitere 12 Wochen lang gehalten. Tumore traten in der Gruppe von Mäusen, welche die Placebo-Creme erhalten hatten, früher und in größerer Zahl auf als in der mit einer geringeren UVR bestrahlten Vergleichsgruppe. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt. Im Vergleich zu der mit Placebo-Creme behandelten Gruppe führte die topische Applikation von Imiquimod-Creme bei keiner der ver-

wendeten Dosierungen zu einer stärkeren Tumorentwicklung.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isostearinsäure,  
Benzylalkohol,  
Cetylalkohol (Ph. Eur.),  
Stearylalkohol (Ph. Eur.),  
weißes Vaseline,  
Polysorbat 60,  
Sorbitanstearat,  
Glycerol,  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E218),  
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E216),  
Xanthangummi,  
gereinigtes Wasser.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.  
Einmal geöffnete Beutel sollten nicht wieder verwendet werden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 14, 28 oder 56 Beuteln zur Einmalanwendung aus Polyester/Polyethylen (LDPE, weiß)/Aluminiumfolie mit 250 mg Creme.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/783/001 – 003

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
23.08.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
22.03.2017

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

## 13. ART UND INHALT DES BEHÄLTNISSES IN DEUTSCHLAND

Packung mit 28 Beuteln zur Einmalanwendung aus Polyester/Polyethylen (LDPE, weiß)/Aluminiumfolie mit 250 mg Creme.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt