

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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.) (E 218) 2,0 mg/g Creme
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216) 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

Ansprechen 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 miteingeschlossen. 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 Vorsichtsmaßnahmen 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 hervorrufen.

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 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)

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Herpes simplex
	Gelegentlich	Infektion
		Pusteln
	Nicht bekannt	Hautinfektion
Erkrankungen des Blutes und des	Häufig	Lymphadenopathie

Lymphsystems	Nicht bekannt	Haemoglobin erniedrigt		
		Leukozytenzahl erniedrigt		
		Neutrophilenzahl erniedrigt		
		Thrombozytenzahl vermindert		
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen		
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	Erythem Hautschorf Hautabschuppung Hautoedem Hautulkus Hauthypopigmentierung
	Häufig			Dermatitis
Gelegentlich	Gesichtsoedem			
Selten	Hautreaktionen außerhalb vom Behandlungsbereich			
Nicht bekannt	Alopezie Erythema multiforme Stevens-Johnson-Syndrom kutaner Lupus erythematodes Hauthyperpigmentierung			
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Häufig	Myalgie Arthralgie
				Gelegentlich
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Sehr häufig	Erythem an der Applikationsstelle Schorf an der Applikationsstelle Exfoliation an der Applikationsstelle Trockenheit an der Applikationsstelle Oedem an der Applikationsstelle Ulkus an der Applikationsstelle Absonderung an der Applikationsstelle
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		

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 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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 ≥ 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. Studien 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- α) 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 cm² 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 Patienten, 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 cm² 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 [¹⁴C]-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 cm²) 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_{max}) 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 verwendeten 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.) (E 218),
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216),
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.

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. August 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zyclara 3,75% Creme
Imiquimod

2. WIRKSTOFF

Jeder Beutel enthält 9,375 mg Imiquimod in 250 mg Creme (3,75 %).
Ein Gramm Creme enthält 37,5 mg Imiquimod.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Isostearinsäure, Benzylalkohol, Cetylalkohol (Ph. Eur.), Stearylalkohol (Ph. Eur.), weißes Vaseline, Polysorbat 60, Sorbitanstearat, Glycerol, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216), Xanthangummi, gereinigtes Wasser.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Creme
14 Beutel
28 Beutel
56 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Anwendung auf der Haut

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung. Nach der Anwendung muss der im Beutel verbliebene Cremerest weggeworfen werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zyclara

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TEXT AUF BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zyclara 3,75% Creme
Imiquimod
Anwendung auf der Haut

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zyclara 3,75 % Creme Imiquimod

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zyclara und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zyclara beachten?
3. Wie ist Zyclara anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zyclara aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zyclara und wofür wird es angewendet?

Zyclara 3,75 % Creme enthält den Wirkstoff Imiquimod, der zu der Gruppe der Immunmodulatoren gehört (zur Stimulierung des menschlichen Immunsystems).

Dieses Arzneimittel wird für die Behandlung aktinischer Keratose bei Erwachsenen verschrieben.

Dieses Arzneimittel stimuliert das Immunsystem Ihres Körpers zur Bildung natürlicher Substanzen, die helfen, Ihre aktinischen Keratosen zu bekämpfen.

Aktinische Keratosen zeigen sich als raue Hautbereiche, welche bei Menschen auftreten, die im Laufe ihres Lebens häufig der Sonnenstrahlung ausgesetzt waren. Diese Bereiche können die gleiche Farbe wie Ihre Haut aufweisen, oder aber grünlich, rosa, rot oder braun erscheinen. Sie können flach oder schuppig sein oder auch erhaben, rau, hart und warzenartig.

Dieses Arzneimittel sollte nur bei aktinischen Keratosen im Gesicht oder auf der Kopfhaut angewendet werden, wenn Ihr Arzt entschieden hat, dass dies die für Sie am besten geeignete Behandlung ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zyclara beachten?

Zyclara darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Imiquimod oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zyclara anwenden.

- wenn Sie schon früher einmal dieses Arzneimittel oder andere, ähnliche Präparate in einer anderen Konzentration angewendet haben.
- wenn Sie an einer Autoimmunerkrankung leiden.

- wenn Sie eine Organtransplantation hatten.
- wenn Sie kein normales Blutbild haben.

Allgemeine Hinweise für die Zeit der Behandlung

- Falls Sie sich kürzlich einer Operation oder anderen medizinischen Behandlung unterzogen haben, warten Sie, bis der zu behandelnde Bereich abgeheilt ist, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.
- Vermeiden Sie den Kontakt mit den Augen, Lippen und Nasenlöchern. Bei versehentlichem Kontakt ist die Creme durch Abspülen mit Wasser zu entfernen.
- Wenden Sie die Creme nur äußerlich (im Gesicht und auf der Kopfhaut) an.
- Wenden Sie nicht mehr Creme an als Ihr Arzt verordnet hat.
- Decken Sie den behandelten Bereich nach dem Auftragen dieses Arzneimittels nicht mit einem Verband oder Pflaster ab.
- Falls Ihnen die behandelte Stelle zu starke Unannehmlichkeiten bereitet, waschen Sie die Creme mit einer milden Seife und Wasser ab. Sobald die Beschwerden abgeklungen sind, können Sie die Behandlung entsprechend dem Behandlungsplan wieder aufnehmen. Die Creme sollte nicht öfter als einmal täglich aufgetragen werden.
- Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel dürfen Sie sich nicht unter einer Höhensonne oder auf der Sonnenbank sonnen und sollten natürliche Sonnenstrahlen soweit wie möglich meiden. Benutzen Sie Sonnenschutzmittel und tragen Sie schützende Kleidung und einen Hut mit breiter Krempe, wenn Sie tagsüber ins Freie gehen.

Örtlich begrenzte Hautreaktionen

Während der Behandlung mit Zyclara können sich bei Ihnen, aufgrund der Wirkungsweise dieses Präparats auf die Haut örtlich begrenzte Hautreaktionen zeigen. Diese sind ein Zeichen dafür, dass das Medikament wie beabsichtigt wirkt.

Während der Behandlung mit Zyclara und bis zur Abheilung kann der behandelte Bereich deutlich anders aussehen als die normale Haut. Es besteht auch die Möglichkeit, dass sich eine bestehende Entzündung vorübergehend verschlimmert.

Vor bzw. im Zusammenhang mit dem Auftreten örtlich begrenzter Hautreaktionen kann dieses Arzneimittel auch grippeähnliche Symptome verursachen (wie Abgeschlagenheit, Übelkeit, Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen und Schüttelfrost).

Wenn grippeähnliche Symptome oder Unwohlsein oder intensive lokale Hautreaktionen auftreten, können Sie eine Behandlungspause von einigen Tagen nehmen. Sie können die Behandlung mit Imiquimod wieder fortsetzen, nachdem die Hautreaktionen milder geworden sind. Jedoch sollten Sie den zweiwöchigen Behandlungszyklus nicht um vergessene Applikationen oder um die pausierten Tage verlängern.

Tendenziell ist die Intensität der lokalen Hautreaktionen im zweiten Behandlungszyklus schwächer als im ersten Zyklus mit Zyclara.

Ihre Reaktion auf die Behandlung kann erst dann entsprechend beurteilt werden, wenn die örtlich begrenzten Hautreaktionen abgeklungen sind. Sie sollten die Behandlung wie vorgeschrieben fortsetzen.

Dieses Arzneimittel kann aktinische Keratosen, die vorher nicht zu sehen oder fühlbar waren, sichtbar machen und behandeln, und diese können später auch verschwinden. Sie sollten die Anwendung über den gesamten Behandlungszeitraum fortsetzen, auch wenn es den Anschein hat, dass alle aktinischen Keratosen bereits verschwunden sind.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf Kindern unter 18 Jahren nicht gegeben werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Patienten unter 18 Jahren nicht nachgewiesen ist. Es liegen keine Studien zur Anwendung von Imiquimod bei Kindern und Jugendlichen vor.

Anwendung von Zyclara zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenn Sie ein Arzneimittel erhalten, das das Immunsystem unterdrückt (Immunsuppressiva), informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Therapie beginnen.

Vermeiden Sie die gleichzeitige Anwendung von Zyclara und anderen Imiquimod-haltigen Cremes in dem gleichen Behandlungsbereich.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Ihr Arzt wird das Risiko und den Nutzen von Zyclara während einer Schwangerschaft abwägen. In Tierstudien konnten keine direkten oder indirekten schädlichen Effekte in der Schwangerschaft gezeigt werden.

Es ist nicht bekannt, ob Imiquimod in die Muttermilch übergeht. Sie sollten Zyclara während des Stillens oder wenn Sie planen zu stillen nicht anwenden. Ihr Arzt wird abwägen, ob Sie das Stillen oder die Behandlung mit Zyclara unterbrechen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Zyclara enthält Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Cetylalkohol, Stearylalkohol und Benzylalkohol

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

Cetylalkohol (Ph. Eur.) und Stearylalkohol (Ph. Eur.) können örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Benzylalkohol pro Beutel.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen hervorrufen.

3. Wie ist Zyclara anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, bevor Ihr Arzt Ihnen die richtige Anwendungsweise gezeigt hat.

Dieses Arzneimittel sollte nur zur Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut angewendet werden.

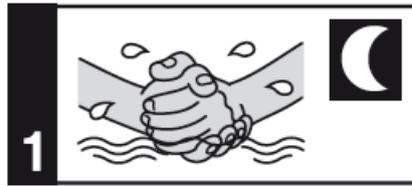
Dosierung

Tragen Sie dieses Arzneimittel einmal am Tag unmittelbar vor dem Zubettgehen auf die betroffene Gesichtshaut oder unbehaarte Kopfhaut auf.

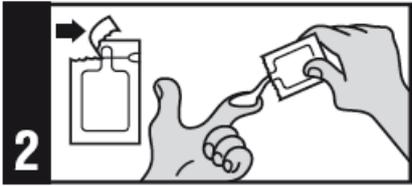
Die Höchstdosis beträgt zwei Beutel pro Tag (500 mg = 2 Beutel zu jeweils 250 mg).

Dieses Arzneimittel sollte nicht auf Hautbereiche aufgetragen werden, die größer als das gesamte Gesicht oder die unbehaarte Kopfhaut sind.

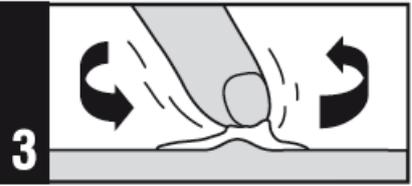
Art der Anwendung



1. Vor dem Zubettgehen waschen Sie Ihre Hände und das zu behandelnde Hautareal sorgfältig mit einer milden Seife und Wasser. Trocknen Sie die Hände gründlich ab und lassen Sie die Hautstelle trocknen.



2. Öffnen Sie unmittelbar vor dem Gebrauch einen neuen Beutel Zyclara und drücken Sie etwas Creme auf Ihre Fingerspitze. Pro Anwendung sollten nicht mehr als zwei Beutel verwendet werden.



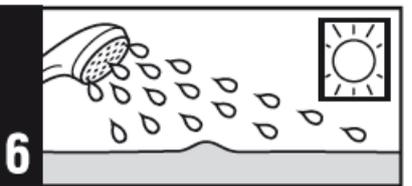
3. Tragen Sie Zyclara dünn auf das betroffene Hautareal auf. Reiben Sie die Creme vorsichtig dort ein, bis sie eingezogen ist. Vermeiden Sie jeden Kontakt mit den Augen, Lippen und Nasenlöchern.



4. Werfen Sie den geöffneten Beutel nach Auftragen der Creme weg. Waschen Sie sich die Hände gut mit Seife und Wasser.



5. Lassen Sie Zyclara etwa 8 Stunden lang in die Haut einwirken. Während dieser Zeit dürfen Sie den Hautbereich nicht duschen oder baden. Decken Sie das behandelte Areal nicht mit einem Verband oder Pflaster ab.



6. Nach etwa 8 Stunden waschen Sie das mit Zyclara behandelte Areal mit milder Seife und Wasser.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung beginnt mit der täglichen Anwendung über zwei Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Behandlungspause ohne Anwendungen und endet dann mit der täglichen Anwendung über weitere zwei Wochen.

Wenn Sie eine größere Menge von Zyclara angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie zuviel Creme aufgetragen haben, waschen Sie die überschüssige Menge mit einer milden Seife und Wasser ab.

Sobald etwaige Hautreaktionen abgeklungen sind, dürfen Sie die Behandlung wie empfohlen fortsetzen. Die Creme sollte nicht öfter als einmal täglich aufgetragen werden.

Falls Sie dieses Arzneimittel versehentlich verschlucken, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Zyclara vergessen haben

Falls Sie die Anwendung von Zyclara einmal vergessen haben, warten Sie bis zum nächsten Abend und tragen Sie diese dann auf. Verfahren Sie anschließend wieder nach dem gewohnten Behandlungsplan. Die Creme sollte nicht öfter als einmal täglich aufgetragen werden. Keiner der

Behandlungszyklen sollte länger als zwei Wochen dauern, auch wenn Sie die Anwendung manchmal vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Zyclara abbrechen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung mit Zyclara abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn Sie bei der Anwendung dieses Arzneimittels eine oder mehrere dieser schweren Nebenwirkungen bemerken:

Schwerwiegende Hautreaktionen (Häufigkeit nicht bekannt) mit Hautveränderungen oder Flecken auf der Haut, die anfänglich als kleine rote Stellen auftreten und sich dann zu kleinen Flecken weiterentwickeln (möglicherweise mit Symptomen wie Juckreiz, Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl, Gelenkschmerzen, Sehstörungen, Brennen, schmerzenden oder juckenden Augen und wunden Stellen im Mund). Wenn diese Reaktionen bei Ihnen auftreten, beenden Sie die Anwendung dieses Arzneimittels und informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Bei einigen Patienten wurde ein Abfall der Blutwerte festgestellt (Häufigkeit nicht bekannt). Das kann Sie anfälliger für Infektionen machen und bewirken, dass bei Ihnen schneller ein blauer Fleck entsteht oder Abgeschlagenheit hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome bemerken.

Einige Patienten, die an Autoimmunerkrankungen leiden, könnten eine Verschlechterung ihrer Beschwerden bemerken. Wenn Sie irgendwelche Veränderungen während der Behandlung mit Aldara Creme feststellen, kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Eiter oder andere Hinweise auf eine Hautinfektion auftreten (Häufigkeit nicht bekannt), sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

Viele Nebenwirkungen dieses Arzneimittels sind auf dessen örtlich begrenzte Wirkung auf Ihrer Haut zurückzuführen. Eine solche lokale Hautreaktion kann ein Zeichen dafür sein, dass das Arzneimittel wie beabsichtigt wirkt. Wenn Ihre Haut sehr stark reagiert oder bei Anwendung dieses Arzneimittels zu unangenehm wird, beenden Sie die Anwendung der Creme und waschen Sie den Bereich mit einer milden Seife und mit Wasser ab. Setzen Sie sich dann mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung. Er wird Ihnen vielleicht raten, dieses Arzneimittel für einige Tage abzusetzen (d. h. eine kleine Behandlungspause einzulegen).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Imiquimod wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Patienten betreffen)

- Hautrötung, Schorfbildung, Schuppenbildung, Flüssigkeitsabsonderung, Hauttrockenheit, Anschwellen, Geschwür und verminderte Hautpigmentierung an der Anwendungsstelle

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- Weitere Veränderungen an der Anwendungsstelle wie Hautentzündung, Juckreiz, Schmerzen, Brennen, Reizung und Ausschlag
- Schwellung der Lymphknoten
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl

- Verminderter Appetit
- Übelkeit
- Durchfall
- Erbrechen
- Grippeähnliche Symptome
- Fieber
- Schmerzen
- Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen
- Brustkorbschmerzen
- Schlaflosigkeit
- Müdigkeit
- Virale Infektionen (Herpes simplex)
- Erhöhung des Blutzuckers

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

- Veränderungen an der Anwendungsstelle wie: Bluten, kleine geschwollene Bereiche in der Haut, Entzündung, Kribbeln, verstärkte Empfindlichkeit gegenüber Berührung, Narbenbildung, Wärmegefühl, Zerstörung von Haut, Bläschen oder Pusteln
- Schwäche
- Schüttelfrost
- Antriebslosigkeit
- Unbehagen
- Gesichtsschwellung
- Rückenschmerzen
- Gliederschmerzen
- Verstopfte Nase
- Halsschmerzen
- Augenreizung
- Schwellung der Augenlider
- Depression
- Reizbarkeit
- Trockener Mund
- Bauchschmerzen

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Patienten betreffen)

- Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen (eine Autoimmunerkrankung ist eine Erkrankung, die durch eine überschießende Reaktion des Immunsystems hervorgerufen wird)
- Hautreaktionen außerhalb vom Behandlungsbereich

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Veränderungen der Hautfarbe
Einige Patienten stellten eine Veränderung der Hautfarbe an den Stellen fest, an denen Zyclara Creme aufgetragen worden war. Während die meisten Veränderungen mit der Zeit zurückgehen, können sie bei manchen Patienten dauerhaft bestehen bleiben.
- Haarverlust
Bei einer kleinen Zahl von Patienten kam es zu einem Haarverlust an der Behandlungsstelle oder im umgebenden Bereich.
- Anstieg von Leberenzymen
Es gab Berichte über den Anstieg von Leberenzymen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zyclara aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Einmal geöffnete Beutel dürfen nicht wieder verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zyclara enthält

- Der Wirkstoff ist: Imiquimod. Jeder Beutel enthält 9,375 mg Imiquimod in 250 mg Creme (100 mg Creme enthalten 3,75 mg Imiquimod).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Isostearinsäure, Benzylalkohol, Cetylalkohol (Ph. Eur.), Stearylalkohol (Ph. Eur.), weißes Vaseline, Polysorbat 60, Sorbitanstearat, Glycerol, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216), Xanthangummi, gereinigtes Wasser (siehe auch Abschnitt 2 „Zyclara enthält Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Cetylalkohol, Stearylalkohol und Benzylalkohol“).

Wie Zyclara aussieht und Inhalt der Packung

- Jeder Beutel Zyclara 3,75% Creme enthält 250 mg einer weißen bis leicht gelblichen Creme mit gleichmäßigem Aussehen.
- Jede Schachtel enthält 14, 28 oder 56 Einmalbeutel aus Polyester / Polyethylen (LDPE, weiß)/ Aluminiumfolie.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

Hersteller

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 010 0002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé

1 bis place de la Défense – Tour Trinity

92400 Courbevoie

Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

Lietuva

Viatriis UAB

Žalgirio str. 90-100

Vilnius LT-09303

Tel. + 370 52051288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

1138 Budapest

Váci út 150.

Tel: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Upper Cross Road

Marsa, MRS 1542

Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Hagaløkkveien 26

1383 Asker

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Guglgasse 15

1110 Wien

Tel: + 43 (0)1 86 390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

Tel: +48 22 546 6400

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.

Av. D. João II,

Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4

1990-095 Lisboa

Tel: +351 214 127 200

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

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im (MM/JJJJ).

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