

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zyclara 3,75% krema

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 9,375 mg imikvimoda u 250 mg kreme (3,75%).

Jedan gram kreme sadrži 37,5 mg imikvimoda.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

metilparahidroksibenzoat (E 218) 2,0 mg/g kreme

propilparahidroksibenzoat (E 216) 0,2 mg/g kreme

cetilni alkohol 22,0 mg/g kreme

stearilni alkohol 31,0 mg/g kreme

benzilni alkohol 20,0 mg/g kreme

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.

Bijela do žućkasta krema jednoličnog izgleda.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zyclara je indicirana za topikalno liječenje klinički tipičnih, nehiperkeratotičnih, nehipertrofičnih, vidljivih ili palpabilnih aktiničnih keratoza (AK) cijelog lica ili tjemena bez kose u odraslih imunokompetentnih bolesnika kada su druge mogućnosti topikalnog liječenja kontraindicirane ili manje prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Zyclaru (do 2 vrećice po nanošenju, 250 mg imikvimod kreme po vrećici) je potrebno nanositi jednom dnevno prije spavanja na kožu zahvaćenog područja koje se liječi tijekom dvaju ciklusa liječenja od 2 tjedna, između kojih je dvotjedni ciklus bez liječenja ili prema uputi liječnika.

Područje koje se liječi je cijelo lice ili tjeme bez kose.

Lokalne kožne reakcije na liječenom području su dijelom očekivane i česte zbog načina djelovanja lijeka (vidjeti dio 4.4). Može se uzeti razdoblje odmora od nekoliko dana ako je to potrebno zbog bolesnikove nelagode ili težine lokalne kožne reakcije. Međutim, nijedan dvotjedni ciklus liječenja se ne smije produljiti zbog propuštenih doza ili razdoblja odmora.

Tijekom liječenja se može opaziti prolazno povećanje broja aktiničnih keratoza zbog vjerojatnog učinka imikvimoda da otkrije i liječi supkliničke lezije. Odgovor na liječenje se ne može prikladno procijeniti prije prestanka lokalne kožne reakcije. Bolesnici moraju nastaviti liječenje kako je propisano. Liječenje je potrebno nastaviti u svom punom trajanju, čak i ako se čini da su sve aktinične keratoze nestale.

Klinički ishod liječenja treba utvrditi nakon obnove liječene kože, približno 8 tjedana nakon završetka liječenja te nakon toga u prikladnim razmacima na temelju kliničke procjene. Lezije koje nisu u potpunosti reagirale na liječenje u 8. tjednu nakon drugog ciklusa liječenja potrebno je pažljivo ponovno procijeniti i potrebno je razmotriti dodatno dvotjedno liječenje lijekom Zyclara.

Preporučuje se neka druga terapija ako liječene lezije ne reagiraju na odgovarajući način na lijek Zyclara.

Lezije aktinične keratoze koje su nestale nakon dva dvotjedna ciklusa liječenja lijekom Zyclara i koje su se naknadno ponovno pojavile mogu se ponovno liječiti jednim ili dvama dodatnim ciklusima liječenja lijekom Zyclara nakon barem 12 tjedana pauze.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Ove bolesnike mora pažljivo nadzirati iskusan liječnik.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost imikvimoda kod aktinične keratoze u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Zyclara je namijenjena samo za vanjsku primjenu. Potrebno je izbjegavati kontakt s očima, usnama i nosnicama.

Liječeno područje se ne smije prekrivati zavojem ni okludirati na neki drugi način.

Liječnik koji propisuje lijek mora pokazati ispravnu tehniku nanošenja bolesniku da bi se postigla najveća moguća korist terapije Zyclarom.

Zyclaru je potrebno primijeniti jedanput dnevno prije spavanja na kožu zahvaćenog područja koje se liječi te ostaviti da djeluje na koži približno 8 sati. Tijekom tog razdoblja potrebno je izbjegavati tuširanje i kupanje. Prije nanošenja kreme bolesnik mora oprati područje koje se liječi blagim sapunom i vodom te pustiti da se područje potpuno osuši. Zyclaru je potrebno primijeniti u tankom sloju na cijelo područje koje se liječi i utrljavati dok krema ne nestane. Mogu se primijeniti do 2 vrećice Zyclare svakoga dana primjene na područje liječenja (cijelo lice ili tjeme, ali ne oboje). Djelomično upotrijebljene vrećice moraju se baciti i ne smiju se ponovno koristiti. Zyclaru je potrebno ostaviti na koži približno 8 sati. Nakon tog vremena važno je ukloniti kremu pranjem liječenog područja i ruku blagim sapunom i vodom.

Ruke je potrebno pažljivo oprati prije i poslije nanošenja kreme.

Propuštena doza

U slučaju da se propusti doza, bolesnici moraju pričekati iduću noć da bi primijenili Zyclaru i zatim nastaviti s uobičajenim rasporedom. Kremu se ne smije nanositi više od jedanput dnevno. Nijedan ciklus liječenja se ne smije produljiti na više od 2 tjedna zbog propuštene doze ili razdoblja odmora.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opće upute za liječenje

Kod lezija klinički nekarakterističnih za AK ili suspektno malignih lezija mora se napraviti biopsija kako bi se odredilo odgovarajuće liječenje.

Potrebno je izbjegavati kontakt s očima, usnama i nosnicama jer imikvimod nije ispitivan u liječenju aktinične keratoze kapaka, unutrašnjosti nosnica ili ušiju te područja usana unutar granica ruba usne. Terapija imikvimod kremom se ne preporučuje dok koža ne zacijeli poslije bilo kojeg prethodnog lijeka ili kirurškog liječenja. Primjena na oštećenu kožu može dovesti do povećane sistemske apsorpcije imikvimoda i većeg rizika za razvoj nuspojava (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9)

Preporučuje se primjena kreme za sunčanje zbog povećane osjetljivosti na razvoj sunčevih opekline. Bolesnici bi trebali smanjiti na najmanju moguću mjeru ili izbjegavati izlaganje prirodnom ili umjetnom sunčevom svjetlu (odlazak u solarije ili UVA/B liječenje) tijekom liječenja Zyclarom. Površinu kože područja koje se liječi potrebno je zaštititi od sunčevog svjetla.

Imikvimod se ne preporučuje za liječenje AK lezija s izraženom hiperkeratozom ili hipertrofijom kao kod kožnih rogova.

Lokalne kožne reakcije

Tijekom terapije i do izlječenja zahvaćena će koža vjerojatno izgledati primjetno drukčije od normalne kože. Lokalne kožne reakcije su česte, ali se intenzitet tih reakcija općenito smanjuje tijekom liječenja ili se one povlače nakon prekida liječenja imikvimod kremom. Jake lokalne upalne reakcije, uključujući vlaženje kože ili erozije, rijetko se mogu javiti nakon samo nekoliko primjena imikvimod kreme.

Postoji povezanost između stope potpunog nestanka lezija i intenziteta lokalnih kožnih reakcija (npr. eritema). Ove lokalne kožne reakcije mogu biti povezane sa stimulacijom lokalnog imunološkog odgovora. Nadalje, imikvimod ima potencijal za egzacerbaciju upalnih stanja kože. Ako je to potrebno zbog bolesnikove nelagode ili intenziteta lokalne kožne reakcije, može se uzeti razdoblje odmora od nekoliko dana. Liječenje imikvimod kremom može se nastaviti nakon što se kožna reakcija ublaži. Intenzitet lokalnih kožnih reakcija obično bude manji u drugom ciklusu nego u prvom ciklusu liječenja Zyclarom.

Sistemske reakcije

Sistemske znakovi i simptomi nalik gripi mogu pratiti ili čak prethoditi intenzivnim lokalnim kožnim reakcijama i mogu uključivati umor, mučninu, vrućicu, mialgije, atralgije i zimicu. Potrebno je razmotriti prekid doziranja ili prilagodbu doze (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike sa smanjenom hematološkom rezervom mora pažljivo nadzirati iskusan liječnik (vidjeti dio 4.8).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem srca, jetre ili bubrega nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Ove bolesnike mora pažljivo nadzirati iskusan liječnik.

Primjena u imunokompromitiranih bolesnika i/ili bolesnika s autoimunim stanjima

Sigurnost i djelotvornost Zyclare u imunokompromitiranih bolesnika (npr. bolesnika s transplantiranim organima) i/ili bolesnika s autoimunim stanjima nisu ustanovljene. Stoga je imikvimod kremu potrebno primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.5). Za ove bolesnike treba odvojiti korist liječenja imikvimodom s rizikom povezanim ili s mogućnošću odbacivanja organa ili bolešću transplantata protiv primatelja, ili s mogućim pogoršanjem njihova autoimuna stanja.

Ponovno liječenje

Podaci o ponovnom liječenju lezija aktinoidne keratoze koje su nestale nakon dvaju ciklusa liječenja lijekom Zyclara u trajanju od 2 tjedna te se poslije ponovno javile navedeni su u dijelovima 4.2 i 5.1.

Pomoćne tvari

Stearilni alkohol i cetilni alkohol mogu prouzročiti lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis). Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije i blagi lokalni nadražaj.

Metilparahidroksibenzoat (E 218) i propilparahidroksibenzoat (E 216) mogu prouzročiti (moguće odgođene) alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. To uključuje ispitivanja s imunosupresivnim lijekovima. Interakcije sa sistemskim lijekovima bile bi ograničene minimalnom perkutanom apsorpcijom imikvimod kreme.

Imikvimod kremu potrebno je zbog njenih imunostimulirajućih značajki upotrebljavati s oprezom u bolesnika koji primaju imunosupresivne lijekove (vidjeti dio 4.4).

Mora se izbjegavati istodobna primjena Zyclare i drugih imikvimod krema na istom području koje se liječi jer sadrže istu djelatnu tvar (imikvimod) te mogu povećati rizik i težinu lokalnih kožnih reakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci o izloženosti imikvimodu u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Potreban je oprez pri propisivanju Zyclare trudnicama. Zyclara se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako moguća korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se imikvimod/metaboliti u majčino mlijeko.

Rizik za novorođenčad/dojenčad ne može se isključiti.

Mora se donijeti odluka treba li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije Zyclarom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka, potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zyclara ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Dolje opisani podaci odražavaju izloženost Zyclari ili podlozi lijeka u 319 ispitanika uključenih u dva dvostruko slijepa ispitivanja. Ispitanici su primjenjivali do dvije vrećice Zyclara 3,75% kreme ili podloge dnevno na kožu zahvaćenog područja (ili cijelo lice ili tjeme bez kose, ali ne oboje) tijekom dvaju dvotjednih ciklusa liječenja odvojenih dvotjednim ciklusom bez liječenja.

U kliničkim ispitivanjima većina bolesnika (159/160) koji su primjenjivali Zyclaru u liječenju AK iskusi je lokalne kožne reakcije (najčešće eritem, kraste i ljuštenje/suhoću) na mjestu primjene. Međutim, za samo 11 % (17/160) bolesnika u kliničkim ispitivanjima sa Zyclarom bilo je potrebno razdoblje odmora (prekid liječenja) zbog lokalnih nuspojava. U kliničkim ispitivanjima bolesnici liječeni Zyclarom prijavili su neke sistemske nuspojave uključujući glavobolju 6% (10/160) i umor 4% (7/160).

Tablični popis nuspojava

Podaci prikazani u tablici ispod odražavaju:

- izloženost Zyclari ili podlozi u gore navedenim ispitivanjima (vrlo česte do manje česte učestalosti i s većom učestalošću u odnosu na podlogu)
- iskustvo s imikvimod 5% kremom

Učestalosti su definirane kao:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave	
Infekcije i infestacije	često	herpes simplex	
	manje često	infekcija pustule	
	učestalost nepoznata	kožna infekcija	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	limfadenopatija	
	učestalost nepoznata	sniženi hemoglobin	
		sniženi broj bijelih krvnih stanica	
		sniženi broj neutrofila sniženi broj trombocita	
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	egzacerbacija autoimunih stanja	
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	anoreksija povišena glukoza u krvi	
		Psihijatrijski poremećaji	često
	manje često	depresija razdražljivost	
	Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja omaglica
Poremećaji oka	manje često	iritacija konjunktive edem kapaka	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	kongestija nosa faringolaringealna bol	
		Poremećaji jetre i žuči	učestalost nepoznata
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina proljev povraćanje	
		manje često	suha usta bol u abdomenu
		Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često
	često		
manje često	edem lica		
rijetko	dermatološka reakcija na udaljenom mjestu		
učestalost nepoznata	alopecija eritema multiforme Stevens Johnsonov sindrom kožni lupus eritematodes hiperpigmentacija kože		
	Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
manje često			bol u leđima bol u ekstremitetu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često		eritem na mjestu primjene kraste na mjestu primjene ljuštenje na mjestu primjene suhoća na mjestu primjene

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
		edem na mjestu primjene
		vrijed na mjestu primjene
		iscjedak na mjestu primjene
	često	reakcija na mjestu primjene
		svrbež na mjestu primjene
		bol na mjestu primjene
		oticanje na mjestu primjene
		pečenje na mjestu primjene
		iritacija na mjestu primjene
		osip na mjestu primjene
		umor
		vrućica
		bolest slična gripi
		bol
		bol u prsnom košu
	manje često	dermatitis na mjestu primjene
		krvarenje na mjestu primjene
		papule na mjestu primjene
		parestezija na mjestu primjene
		hiperestezija na mjestu primjene
		upala na mjestu primjene
		ožiljak na mjestu primjene
		pucanje kože na mjestu primjene
		mjhurići na mjestu primjene
		toplina na mjestu primjene
		astenija
		zimica
letargija		
nelagoda		
upala		

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji krvi

U kliničkim ispitivanjima koja su istraživala primjenu imikvimod 5% kreme opažena su sniženja hemoglobina, broja bijelih krvnih stanica, apsolutnog broja neutrofila i trombocita. Ova sniženja se ne smatraju klinički značajnima u bolesnika s normalnom hematološkom rezervom. Bolesnici sa smanjenom hematološkom rezervom nisu bili ispitivani u kliničkim ispitivanjima. Nakon stavljanja u promet prijavljena su sniženja hematoloških parametara koja su zahtijevala kliničku intervenciju.

Kožne infekcije

Tijekom liječenja imikvimodom opažene su kožne infekcije. Iako nisu rezultirale ozbiljnim posljedicama, uvijek treba razmotriti mogućnost infekcije oštećene kože.

Hipopigmentacija i hiperpigmentacija

Primljene su prijave lokalizirane hipopigmentacije i hiperpigmentacije nakon primjene imikvimod 5% kreme. Informacije iz vremena praćenja upućuju na to da ove promjene boje kože u nekih bolesnika mogu biti trajne.

Kožne reakcije na udaljenom mjestu

U kliničkim ispitivanjima imikvimod 5% kreme su prijavljeni rijetki slučajevi kožnih reakcija na udaljenom mjestu uključujući eritema multiforme.

Alopecija

Klinička ispitivanja koja su istraživala primjenu imikvimod 5% kreme u liječenju aktinične keratoze otkrila su učestalost od 0,4 % (5/1214) alopecije na liječenom ili okolnom području.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.***

4.9 Predoziranje

Sistemska predoziranje imikvimod kremom nije vjerojatno kada se primjenjuje topikalno zbog minimalne perkutane apsorpcije. Ispitivanja na kunićima pokazala su da je kožna letalna doza imikvimoda veća od 5 g/kg. Uporno topikalno predoziranje imikvimod kremom može rezultirati teškim lokalnim kožnim reakcijama te može povećati rizik od sistemskih reakcija.

Nakon slučajnog gutanja jedne doze od 200 mg imikvimoda što odgovara sadržaju od više od 21 vrećice Zyclare može doći do mučnine, povraćanja, glavobolje, mialgije i vrućice. Klinički najozbiljniji štetni događaj prijavljen nakon više oralnih doza od ≥ 200 mg bila je hipotenzija, koja je prestala nakon peroralnog ili intravenskog davanja tekućine.

U slučaju predoziranja nužno je liječiti kliničke simptome.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibiotici i kemoterapeutici za kožnu primjenu, antivirusni,
ATK oznaka: D06BB10

Farmakodinamički učinci

Imikvimod je modifikator imunog odgovora. Vodeći je spoj u obitelji imidazolina. Ispitivanja zasićenja vezivanja upućuju na to da membranski receptori za imikvimod postoje na stanicama koje reagiraju na njega, to su *toll-like* receptori 7 i 8. Imikvimod potiče otpuštanje interferona alfa (IFN- α) i drugih citokina iz različitih ljudskih i životinjskih stanica (npr. iz ljudskih monocita/makrofaga i keratinocita). Topikalna *in vivo* primjena imikvimod kreme na mišjoj koži rezultirala je povećanim koncentracijama IFN-a i faktora nekroze tumora (TNF) u usporedbi s kožom netretiranih miševa. Skupina induciranih citokina varira ovisno o podrijetlu staničnog tkiva. Uz to, otpuštanje citokina bilo je inducirano nakon kožne primjene i oralne primjene imikvimoda u različitim laboratorijskim životinjama te u ispitivanjima u ljudi. Na životinjskim modelima imikvimod je učinkovit protiv virusnih infekcija te djeluje kao protutumorsko sredstvo uglavnom potičući otpuštanje interferona alfa i drugih citokina.

Povećanje u sustavnim razinama interferona alfa i drugih citokina nakon topikalne primjene imikvimoda bilo je također opaženo i u podacima dobivenim od ljudskih ispitanika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost Zyclare ispitivana je u dva dvostruko slijepa, randomizirana, podlogom kontrolirana klinička ispitivanja. Bolesnici su imali 5-20 tipičnih vidljivih ili opipljivih AK lezija u području koje prelazi 25 cm² ili na licu ili na tjemenu bez kose. Liječeno je 319 ispitanika s do 2 vrećice imikvimod 3,75% kreme jedanput dnevno ili s odgovarajućom kremom od podloge u dva ciklusa liječenja u trajanju od 2 tjedna, odvojena dvotjednim ciklusom bez liječenja. U kombiniranim ispitivanjima je stopa potpunog nestanka lezija s cijelog lica ili tjemena bez kose s imikvimod 3,75% kremom bila 35,6 % (57/160 bolesnika, CI 28,2%; 43,6%), a s podlogom 6,3% (10/159 bolesnika, CI 3,1%; 11,3%) na pregledu u 8. tjednu poslije liječenja. Nisu opažene ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih i mlađih bolesnika. Karcinom skvamoznih stanica je prijavljen u 1,3% (2/160) bolesnika liječenih imikvimodom 3,75%, a u 0,6% (1/159) bolesnika koji su primali podlogu. Ova razlika nije bila statistički značajna.

Tijekom ispitivanja u kojem su bolesnici početno izliječeni imikvimodom 3,75% praćeni najmanje 14 mjeseci bez ikakvog daljnjeg liječenja AK, 40,5% bolesnika pokazalo je održani potpuni nestanak lezija cijelog liječenog područja (ili cijelo lice ili tjemenu). Nema podataka za imikvimod 3,75% o dugoročnom potpunom nestanku lezija iza toga.

Dva otvorena, randomizirana, kontrolirana ispitivanja ispitivala su dugoročni učinak imikvimoda 5% (a ne ovog lijeka od 3,75%) u usporedbi s topikalnim gelom diklofenaka (3%). U ovim ispitivanjima liječeno AK područje bilo je smješteno na tjemenu bez kose ili licu s ukupnim područjem od oko 40 cm² i s medijanom od 7 klinički tipičnih AK lezija na početku ispitivanja. Liječenje iz ovih ispitivanja navedeno je kao službeno preporučeno. Ova su ispitivanja pokazala da je imikvimod bolji od topikalnog diklofenaka u sprečavanju histološke progresije AK lezija prema *in-situ* ili invazivnom karcinomu skvamoznih stanica. Isto tako, ova su ispitivanja poduprla korištenje do dva dodatna ciklusa liječenja imikvimodom ako AK lezije nisu potpuno nestale ili ako su se AK lezije ponovno pojavile nakon uspješnog prvotnog liječenja imikvimodom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zyclara u svim podskupinama pedijatrijske populacije kod aktinične keratoze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Manje od 0,9% topikalno primijenjene pojedinačne doze radioaktivno označenog imikvimoda apsorbirano je kroz kožu ljudi koji su ispitivani.

Sistemska izloženost (ulazak kroz kožu) izračunata je pomoću ugljika-14 iz [¹⁴C] imikvimoda pronađenog u urinu i fecesu.

Tijekom farmakokinetičkog ispitivanja s imikvimod 3,75% kremom nakon primjene 2 vrećice jedanput dnevno (18,75 mg imikvimoda/dan) tijekom do tri tjedna na cijelo lice i/ili tjemenu (približno 200 cm²), opažena je niska sistemska apsorpcija imikvimoda u bolesnika s AK-om. Razine u stanju dinamičke ravnoteže postignute su u 2 tjedna i vrijeme do maksimalnih koncentracija (T_{max}) bilo je u rasponu između 6 i 9 sati nakon zadnje primjene.

Distribucija

Srednja vršna koncentracija imikvimoda u serumu na kraju farmakokinetičkog ispitivanja bila je 0,323 ng/mL.

Biotransformacija

Imikvimod primijenjen oralno se brzo i opsežno metabolizira u dva glavna metabolita.

Eliminacija

Mala količina lijeka koja je apsorbirana u sistemska cirkulaciju brzo je izlučena putem urina i fecesa pri srednjem omjeru od otprilike 3 naspram 1.

Izračunati prividni poluvijek nakon topikalnog doziranja imikvimod 3,75% kreme u farmakokinetičkom ispitivanju bio je približno 29 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, mutagenosti i teratogenosti.

U četveromjesečnom ispitivanju kožne toksičnosti na štakorima opaženo je značajno smanjenje tjelesne težine i povećanje težine slezene pri 0,5 i 2,5 mg/kg. Slični učinci nisu opaženi u četveromjesečnom kožnom ispitivanju na miševima. U obje je vrste opažena lokalna iritacija kože, osobito pri višim dozama.

U 18-mjesečnom ispitivanju kancerogenosti na miševima kožna primjena tri dana tjedno nije prouzročila tumore na mjestu primjene. Samo u ženki miševa incidencija hepatocelularnih adenoma bila je nešto viša nego kod kontrolne skupine. Incidencija dobro odgovara spektru spontanijih tumora, kao što je poznato u miševa prema njihovoj dobi. Stoga se ovi nalazi smatraju slučajnima. Kako imikvimod ima nisku sistemsku apsorpciju kroz ljudsku kožu i nije mutagen, svaki rizik od sistemske izloženosti za ljude je vjerojatno mali. Nadalje, tumori nisu opaženi ni na kojem mjestu u dvogodišnjem oralnom ispitivanju kancerogenosti na štakorima.

Imikvimod krema ispitivana je u biotestu fotokancerogenosti na albino bezdlakim miševima izloženima simuliranom sunčevom ultraljubičastom zračenju (engl. *ultraviolet radiation* (UVR)). Na životinjama je primijenjena imikvimod krema tri puta tjedno te su bile zračene 5 dana tjedno kroz 40 tjedana. Miševi su zadržani dodatnih 12 tjedana. Tumori su se javili ranije i u većem broju u skupini miševa na kojoj je primijenjena krema od same podloge u usporedbi s kontrolnom skupinom s niskim UVR-om. Značaj za čovjeka je nepoznat. Topikalna primjena imikvimod kreme nije rezultirala povećanjem broja tumora pri bilo kojoj dozi u usporedbi sa skupinom na kojoj je primijenjena krema od same podloge.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

izostearatna kiselina
benzilni alkohol
cetilni alkohol
stearilni alkohol
vazelin, bijeli
polisorbata 60
sorbitanstearat
glicerol
metilparahidroksibenzoat (E 218)
propilparahidroksibenzoat (E 216)
ksantanska guma
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Jednom otvorene vrećice ne smiju se ponovno upotrijebiti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutije s 14, 28 i 56 vrećica za jednokratnu primjenu od poliestera/bijelog polietilena niske gustoće/aluminijske folije, koje sadrže 250 mg kreme.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/783/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. kolovoza 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. ožujka 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove.
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnijim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Zyclara 3,75% krema
imikvimod

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 9,375 mg imikvimoda u 250 mg kreme (3,75%).
Jedan gram kreme sadrži 37,5 mg imikvimoda.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: izostearatna kiselina, benzilni alkohol, cetilni alkohol, stearilni alkohol, bijeli vazelin, polisorbitat 60, sorbitanstearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat (E 218), propilparahidroksibenzoat (E 216), ksantanska guma, pročišćena voda.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Krema
14 vrećica
28 vrećica
56 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu na koži

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za jednokratnu primjenu. Bacite svu kremu preostalu u vrećici nakon primjene.

8. ROK VALJANOSTI

Exp

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zyclara

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR –PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TEKST NA VREĆICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zyclara 3,75% krema
imikvimod
Za primjenu na koži

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zyclara 3,75% krema imikvimod

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Možete im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zyclara i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zyclaru
3. Kako primjenjivati Zyclaru
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zyclaru
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zyclara i za što se koristi

Zyclara 3,75% krema sadrži djelatnu tvar imikvimod, koji je modulator imunološkog odgovora (stimulira imunološki sustav ljudi).

Ovaj lijek je propisan za liječenje aktinične keratoze u odraslih.

Ovaj lijek stimulira imunološki sustav Vašeg tijela da proizvede prirodne tvari koje pomažu u borbi protiv aktinične keratoze.

Aktinična keratoza izgleda kao gruba područja kože u ljudi koji su tijekom života bili mnogo izloženi sunčevom svjetlu. Ova područja mogu biti iste boje kao Vaša koža ili su sivkasta, ružičasta, crvena ili smeđa. Mogu biti ravna i ljuskava ili izdignuta, gruba, tvrda i bradavičasta.

Ovaj lijek se smije primjenjivati samo za aktiničnu keratozu na licu ili tjemenu, ako je Vaš liječnik odlučio da je to najprikladnije liječenje za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zyclaru

Nemojte primjenjivati Zyclaru:

- ako ste alergični na imikvimod ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Zyclaru:

- Ako ste prije primjenjivali ovaj lijek ili slične pripravke u drugačijoj koncentraciji.
- Ako patite od autoimunih poremećaja
- Ako ste imali transplantaciju organa
- Ako imate abnormalnu krvnu sliku.

Opće upute tijekom liječenja

- Ako ste nedavno bili na operaciji ili medicinskom zahvatu, pričekajte da područje koje treba liječiti zacijeli prije primjene ovog lijeka.
- Izbjegavajte kontakt s očima, usnama i nosnicama. Ako dođe do slučajnog kontakta, odstranite kremu ispiranjem s vodom.
- Kremu primjenjujte samo izvana (na koži lica ili tjemena).
- Ne primjenjujte više kreme nego što Vam je savjetovao liječnik.
- Ne pokrivajte liječeno područje zavojima ili drugim pokrivalima nakon primjene ovog lijeka.
- Ako na liječenom mjestu osjećate preveliku nelagodu, isperite kremu s blagim sapunom i vodom. Kada nelagoda prestane, možete nastaviti s rasporedom liječenja kako je preporučeno. Kremu se ne smije primjenjivati više od jedanput dnevno.
- Ne upotrebljavajte lampe za sunčanje ili solarije te izbjegavajte izlaganje sunčevom svjetlu koliko god je moguće tijekom liječenja ovim lijekom. Ako izlazite van tijekom dana, koristite kremu za sunčanje te odjenite zaštitnu odjeću i šešir širokog oboda.

Lokalne kožne reakcije

Dok primjenjujete Zyclaru, možete imati lokalne kožne reakcije zbog načina na koji lijek djeluje na Vašu kožu. Te bi reakcije mogle biti znak da lijek djeluje kako je namijenjeno.

Dok primjenjujete Zyclaru i dok područje koje se liječi ne zacijeli, ono će vjerojatno izgledati primjetno drugačije od normalne kože. Također postoji mogućnost da se postojeća upala privremeno pogorša.

Ovaj lijek može također prouzročiti simptome slične gripi (uključujući umor, mučninu, vrućicu, mišićnu bol i bol u zglobovima te drhtanje) prije ili tijekom pojave lokalnih kožnih reakcija. Ako se pojave simptomi nalik gripi ili osjećaj nelagode ili intenzivne lokalne kožne reakcije, može se prekinuti primjena na nekoliko dana. Možete nastaviti liječenje imikvimod kremom nakon što se kožna reakcija ublaži. Međutim, ne smije se produžiti dvotjedni ciklus liječenja zbog propuštenih doza ili razdoblja prekida primjene lijeka.

Intenzitet lokalnih kožnih reakcija obično je manji u drugom ciklusu nego u prvom ciklusu liječenja lijekom Zyclara.

Odgovor na liječenje se ne može prikladno procijeniti prije prolaska lokalnih kožnih reakcija. Nužno je nastaviti liječenje kako je propisano.

Ovaj lijek može otkriti i liječiti aktiničnu keratozu koja se prije nije vidjela ni osjetila i koja može kasnije nestati. Nužno je nastaviti primjenu u punom trajanju liječenja, čak i ako se čini da je sva aktinična keratoza nestala.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost u djece u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni imikvimoda u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Zyclara

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako uzimate imunosupresivne lijekove koji inhibiraju imunološki sustav, obavijestite svog liječnika prije početka liječenja.

Izbjegavajte istodobnu primjenu lijeka Zyclara i bilo koje druge imikvimod kreme na istom tretiranom području.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Vaš će liječnik razmotriti rizike i koristi primjene lijeka Zyclara tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u trudnoći.

Nije poznato prolazi li imikvimod u majčino mlijeko. Ne smijete koristiti lijek Zyclara ako dojite ili planirate dojit. Vaš će liječnik razmotriti trebate li prestati dojit ili prekinuti liječenje lijekom Zyclara.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Zyclara sadrži metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, cetilni alkohol, stearilni alkohol i benzilni alkohol

Metilparahidroksibenzoat (E 218) i propilparahidroksibenzoat (E 216) mogu prouzročiti alergijske reakcije (moguće odgođene). Cetilni alkohol i stearilni alkohol mogu prouzročiti lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Ovaj lijek sadrži 5 mg benzilnog alkohola u svakoj vrećici. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije i blagi lokalno nadražaj.

3. Kako primjenjivati Zyclaru

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ne upotrebljavajte ovaj lijek dok Vam liječnik ne pokaže ispravan način za korištenje.

Ovaj lijek smije se koristiti samo za aktiničnu keratozu lica i tjemena.

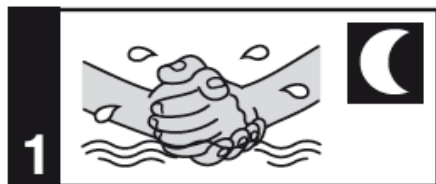
Doziranje

Nanesite ovaj lijek na zahvaćeno područje jedanput dnevno neposredno prije spavanja.

Maksimalna dnevna doza je 2 vrećice (500 mg = 2 vrećice od 250 mg svaka).

Ovaj lijek se ne smije nanositi na područja veća od ili cijelog lica ili tjemena bez kose.

Način primjene



1. Prije odlaska u krevet, pažljivo operite ruke i područje koje se liječi blagim sapunom i vodom. Ruke temeljito posušite i pustite da se područje koje se liječi osuši.



2. Otvorite novu vrećicu Zyclare neposredno prije nanošenja i istisnite malo kreme na vršak prsta. Ne smije se upotrijebiti više od 2 vrećice po nanošenju.



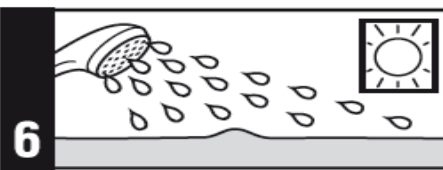
3. Nanesite tanki sloj Zyclare na zahvaćeno područje. Nježno umasirajte na područje dok krema ne nestane. Izbjegavajte dodir s očima, usnama i nosnicama.



4. Nakon nanošenja kreme, bacite otvorenu vrećicu. Dobro operite ruke sapunom i vodom.



5. Ostavite Zyclaru na koži kroz otprilike 8 sati. Ne tuširajte ili kupajte područje koje se liječi tijekom tog vremena. Ne pokrivajte liječeno područje zavojima ili drugim pokrivalima.



6. Nakon otprilike 8 sati, operite područje na koje je Zyclara nanešena blagim sapunom i vodom.

Trajanje liječenja

Liječenje počinje svakodnevnom primjenom tijekom dva tjedna nakon čega slijedi period bez nanošenja tijekom dva tjedna, zatim završava ponovnom svakodnevnom primjenom tijekom dva tjedna.

Ako primijenite više Zyclare nego što ste trebali

Ako ste nanijeli previše kreme, isperite višak blagim sapunom i vodom.

Kada prestanu sve kožne reakcije možete nastaviti s Vašim liječenjem po preporučenom redovitom rasporedu. Krema se ne smije nanositi više od jedanput dnevno.

Ako slučajno progutate ovaj lijek odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Zyclaru

Ako propustite dozu Zyclare, pričekajte do iduće noći da je primijenite te nastavite s redovitim rasporedom. Krema se ne smije nanositi više od jedanput dnevno. Nijedan ciklus liječenja ne smije trajati dulje od dva tjedna, čak i ako ste propustili dozu.

Ako prestanete primjenjivati Zyclaru

Obratite se svom liječniku prije nego prekinete liječenje Zyclarom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah potražite medicinsku pomoć ako se javi bilo koja od ovih teških nuspojava tijekom primjene ovog lijeka:

Ozbiljne kožne reakcije (učestalost nije poznata) s kožnim lezijama ili točkama na koži koje počnu kao mala crvena područja te se razvijaju do izgleda poput male mete, moguće sa simptomima kao što su svrbež, vrućica, opći osjećaj bolesti, bolni zglobovi, problemi s vidom, pečenje, bolne oči ili svrbež očiju i ranice u ustima. Ako Vam se ovo dogodi, prekinite primjenjivati ovaj lijek i odmah se obratite svom liječniku.

U nekih je pojedinaca zabilježeno smanjenje broja krvnih stanica (učestalost nije poznata). To Vas može učiniti podložnijim infekcijama, lakšem nastanku modrica ili prouzročiti umor. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, obratite se svom liječniku.

Neki bolesnici koji pate od autoimunih poremećaja mogu doživjeti pogoršanje stanja. Ako primijetite bilo kakvu promjenu tijekom liječenja kremom Zyclara, obavijestite svog liječnika

Ako postoji gnoj ili drugi znak kožne infekcije (učestalost nije poznata), posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Mnoge od nuspojava ovog lijeka nastaju zbog njegovog lokalnog djelovanja na Vašu kožu. Lokalne kožne reakcije mogu biti znak da lijek djeluje kako je namijenjeno. Ako Vaša koža reagira loše ili Vam postane previše nelagodno pri primjeni ovog lijeka, prekinite primjenu kreme i operite područje blagim sapunom i vodom. Zatim se obratite svom liječniku ili ljekarniku. On/ona će Vam možda savjetovati da prekinete primjenu ovog lijeka na nekoliko dana (tj. da imate kratak prekid liječenja).

Sljedeće nuspojave su prijavljene s imikvimodom:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- crvenilo kože, stvaranje krasta, ljuštenje kože, iscjedak, suhoća kože, oticanje kože, vrijed kože i smanjena pigmentacija kože na mjestu primjene

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- daljnje reakcije na mjestu primjene npr. upala kože, svrbež, bol, pečenje, iritacija i osip
- otečene žlijezde
- glavobolja
- omaglica
- gubitak apetita
- mučnina
- proljev
- povraćanje
- simptomi slični gripu
- vrućica
- bol
- mišićna bol i bol u zglobovima
- bol u prsnom košu
- nesanica
- umor
- virusna infekcija (herpes simplex)
- povišenje glukoze u krvi

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- promjene na mjestu primjene, npr. krvarenje, mala otečena područja u koži, upala, trnci i bockanje, povećana osjetljivost na dodir, nastajanje ožiljaka, osjećaj topline, pucanje kože, mjehurići ili gnojni mjehurići
- slabost
- drhtanje
- nedostatak energije (letargija)
- nelagoda
- oticanje lica
- bol u leđima
- bol u udovima
- začepljen nos

- bol u grlu
- iritacija oka
- oticanje kapka
- depresija
- razdražljivost
- suha usta
- bol u trbuhu

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- razbuktavanje autoimunih stanja (bolest koja je posljedica abnormalnog imunog odgovora je autoimuna bolest)
- kožne reakcije udaljene od mjesta primjene.

Učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- promjene boje kože
Neki bolesnici su iskusili promjene boje kože u području na kojem je bila primjenjivana Zyclara. Iako su te promjene imale tendenciju popravljanja s vremenom, kod nekih bolesnika mogu biti trajne.
- gubitak kose
Mali broj bolesnika iskusio je gubitak kose na liječenom mjestu ili okolnom području.
- povišenje jetrenih enzima
Bilo je prijava povišenja jetrenih enzima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).* Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovoga lijeka.

5. Kako čuvati Zyclaru

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i označavanju iza oznake "EXP".

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Jedanput otvorene vrećice ne smiju se ponovno upotrijebiti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zyclara sadrži

- Djelatna tvar je imikvimod. Jedna vrećica sadrži 9,375 mg imikvimoda u 250 mg kreme (100 mg kreme sadrži 3,75 mg imikvimoda).
- Drugi sastojci su izostearatna kiselina, benzilni alkohol, cetilni alkohol, stearilni alkohol, bijeli vazelin, polisorb 60, sorbitanstearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), ksantanska guma, pročišćena voda (vidjeti također dio 2. „Zyclara sadrži metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, cetilni alkohol, stearilni alkohol i benzilni alkohol“).

Kako Zyclara izgleda i sadržaj pakiranja

- Jedna vrećica Zyclara 3,75% kreme sadrži 250 mg bijele do žućkaste kreme jednoličnog izgleda.
- Jedna kutija sadrži 14, 28 ili 56 vrećica za jednokratnu primjenu od poliestera/bijelog polietilena niske gustoće/aluminijske folije. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

Proizvođač

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 235 059 90

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Latvija

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

Lietuva

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u (MM/GGGG).

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.