

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zyclara 3,75 % krēms

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā paciņā ir 9,375 mg imihimoda (*imiquimodum*)/ 250 mg krēma (3,75%).
Viens grams krēma satur 37,5 mg imihimoda.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

metilparahidroksibenzoāts (E 218) 2,0 mg/g krēma
propilparahidroksibenzoāts (E 216) 0,2 mg/g krēma
cetilspirts 22,0 mg/g krēma
stearilspirts 31,0 mg/g krēma
benzilspirts 20,00 mg/g krēma

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Krēms.

Viendabīga izskata balts vai gaiši dzeltens krēms.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zyclara indicēts lokālai klīniski tipiskas, nehiperkeratozas, nehipertrofiskas, redzamas vai sataustāmas aktīniskas keratozes (AK) ārstēšanai uz visas sejas vai kailās galvas matainās daļas ādas pieaugušajiem ar normālu imūnsistēmas darbību, ja citas lokālas ārstēšanas metodes ir kontrindicētas vai mazāk piemērotas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Zyclara (vienā lietošanas reizē: līdz divām paciņām, 250 mg imihimoda krēma paciņā) jāuzklāj reizi dienā pirms naktsmiega uz skartā apvidus ādas divos ārstēšanas ciklos pa divām nedēļām katrā, ar divu nedēļu neārstēšanas starplaiku – atbilstoši ārsta norādījumiem.

Ārstējamais apvidus ir visa sejas vai kailā galvas matainās daļas āda.

Vietējas ādas reakcijas ārstējamā apvidū darbības mehānisma dēļ daļēji ir paredzamas un bieži vērojamas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Var vairākas dienas zāles nelietot, ja tas nepieciešams neērtību dēļ pacientam vai vietējās ādas reakcijas smaguma pakāpes dēļ. Tomēr nevienam no divu nedēļu ārstēšanas cikliem nedrīkst pagarināt izlaisto devu vai “atpūtas” perioda dēļ.

Ārstēšanas laikā īslaicīgi var palielināties aktīniskās keratozes perēkļu skaits, jo imihimods var veicināt subklīnisku bojājumu parādīšanos un tos ārstēt. Atbildes reakciju pret ārstēšanu var pienācīgi novērtēt tikai pēc vietējo ādas reakciju izzušanas. Pacienti jāturpina ārstēt atbilstoši norādījumiem. Ārstēšana jāturpina visu terapijas laiku, pat ja šķiet, ka visi aktīniskās keratozes perēkļi izzuduši.

Terapijas klīniskajam iznākumam ir jābūt noteiktam pēc ārstētās ādas atjaunošanās – aptuveni astoņas nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas un noteiktos intervālos pēc tam, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu. Bojājumi, kas pilnīgi nepakļaujas ārstēšanai, astoņas nedēļas pēc otrā ārstēšanas cikla ir uzmanīgi atkārtoti jānovērtē un jāapsver viena papildu divas nedēļas ilga ārstēšana ar Zyclara.

Ja ārstējamais(-ie) bojājums(-i) uzrāda nepietiekamu reakciju uz Zyclara, ieteicama atšķirīga terapija. Aktīniskās keratozes bojājumi, kas izzuduši pēc diviem Zyclara terapijas cikliem, ilgušiem 2 nedēļas un pēc tam recidivē, var tikt atkārtoti ārstēti ar vienu vai diviem papildu 2 nedēļas ilgiem Zyclara terapijas cikliem pēc vismaz 12 nedēļu ilgas ārstēšanas pārtraukšanas.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem netika iekļauti klīniskajos pētījumos. Šos pacientus vajadzētu novērot pieredzējuša ārsta stingrā uzraudzībā.

Pediatriskā populācija

Imihimoda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem aktīniskās keratozes ārstēšanai, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Zyclara paredzēts tikai ārīgai lietošanai. Jāizvairās no saskares ar acīm, lūpām un nāsīm.

Ārstējamo apvidu nedrīkst pārsiet vai citādi pārklāt.

Ārstam ir jāparāda pacientam pareiza uzklāšanas tehnika, lai Zyclara terapija sniegtu maksimālu guvumu.

Zyclara jāuzklāj uz skartā ādas apvidus reizi dienā pirms gulētiešanas, tam jāpaliek uz ādas aptuveni astoņas stundas. Šajā laikā jāizvairās no mazgāšanās dušā vai vannā. Pirms krēma lietošanas pacientiem ārstējamais ādas apvidus jānomazgā ar maigām ziepēm un ūdeni un rūpīgi jānosusina. Zyclara jāuzklāj plānā kārtiņā uz visa ārstējamā apvidus un viegli jāiemasē, līdz krēms izzūd. Katrā ikdienas lietošanas reizē uz ārstējamā apvidus (visas sejas vai galvas matainās daļas ādas, bet ne uz abiem apvidiem) drīkst uzklāt ne vairāk kā divu Zyclara paciņu saturu. Daļēji izlietotas paciņas jāizmet. Tās nedrīkst lietot atkārtoti. Zyclara jāatstāj uz ādas aptuveni astoņas stundas. Pēc tam krēms noteikti jānotīra, nomazgājot apvidu un rokas ar maigām ziepēm un ūdeni.

Pirms un pēc krēma lietošanas rūpīgi jānomazgā rokas.

Izlaista deva

Ja ir aizmirsta deva, pacientam jāpagaida līdz nākamajam vakaram, lai uzklātu Zyclara, un tad jāturpina parastā shēma. Krēmu nedrīkst uzklāt vairāk kā vienu reizi dienā. Katrs ārstēšanas cikls nedrīkst ilgt vairāk par divām nedēļām, arī ja ir aizmirsta deva vai bijis “atpūtas” periods.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji norādījumi par ārstēšanu

Ja bojāti audi neatbilst tipiskai AK klīniskajai ainai vai pastāv aizdomas par ļaundabīgu procesa gaitu, piemērotas terapijas noteikšanai jāveic biopsija.

Imihimoda iedarbība aktīniskās keratozes ārstēšanā uz plakstiņiem, nāsīs vai ausīs un uz lūpām nav izvērtēta, tāpēc jāizvairās no saskares ar acīm, lūpām un nāsīm.

Ārstēšana ar imihimoda krēmu nav ieteicama, kamēr āda nav sadzijusi pēc kādas iepriekšējas zāļu lietošanas vai ķirurģiskas ārstēšanas. Sekas uzklāšanai uz bojātas ādas var būt palielināta imihimoda sistēmiskā uzsūkšanās, izraisot palielinātu nevēlamu blakusparādību risku (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Izsargājoties no palielinātas saules apdeguma iespējamības, vēlams lietot aizsarglīdzekļus pret saules iedarbību, un pacientiem pēc iespējas jāsamazina dabiskās un mākslīgās saules gaismas (solārija vai UVA/B terapijas) iedarbība vai jāizvairās no tās, kamēr tiek lietots Zyclara. Ārstējamais ādas apvidus jāaizsargā no saules stariem.

Imihimods nav ieteicams AK bojājumu ārstēšanai, kad ir izteikta hiperkeratoze vai hipertrofija, kāda redzama ādas raga gadījumā.

Vietējas ādas reakcijas

Ārstēšanas laikā un laika posmā līdz sadziedēšanai apstrādātie ādas laukumi var stipri atšķirties no normālas ādas. Bieži vērojamas vietējas ādas reakcijas, taču to intensitāte imihimoda krēma terapijas laikā parasti samazinās vai arī tās pazūd pēc terapijas pārtraukšanas. Retos gadījumos tikai pēc dažām imihimoda krēma uzklāšanas reizēm iespējamas intensīvas vietējas iekaisuma reakcijas, piemēram, ādas mitrošanās vai erozija.

Pastāv saistība starp to, cik ātri notiek pilnīga ādas attīrīšanās, un vietējo ādas reakciju (piemēram, eritēmas) intensitāti. Šīs vietējās ādas reakcijas var būt saistītas ar lokālas imūnreakcijas aktivizēšanos. Turklāt imihimods var pastiprināt iekaisumu ādā. Ja nepieciešams vietēju ādas reakciju smaguma pakāpes dēļ vai tāpēc, ka pacients izjūt diskomfortu, ārstēšanu uz dažām dienām var pārtraukt. Kad ādas reakcijas normalizējušās, imihimoda krēma lietošanu var atsākt. Vietējo ādas reakciju intensitāte otrajā ciklā parasti ir vājāka nekā pirmajā ārstēšanas ciklā ar Zyclara.

Sistēmiskas reakcijas

Vienlaikus ar intensīvām vietējām ādas reakcijām vai pat pirms tām iespējamas gripai līdzīgas sistēmiskas pazīmes un simptomi, piemēram, nogurums, slikta dūša, drudzis, mialģijas, artralģijas un drebuļi. Jāapsver zāļu lietošanas īslaicīga pārtraukšana vai devas koriģēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar samazinātām hematoloģiskām rezervēm jānovēro pieredzējuša ārsta stingrā uzraudzībā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar sirds, aknu vai nieru traucējumiem klīniskajos pētījumos netika iekļauti. Šos pacientus vajadzētu novērot pieredzējuša ārsta stingrā uzraudzībā.

Lietošana pacientiem ar pavājinātu imunitāti un/vai pacientiem ar autoimūnām slimībām

Zyclara lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar pavājinātu imunitāti (piemēram, pacientiem, kuriem pārstādīti orgāni) un/vai pacientiem ar autoimūnām slimībām nav noskaidrota. Tāpēc imihimoda krēms šiem pacientiem lietojams uzmanīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Imihimoda terapijas sniegtais guvums šiem pacientiem jāsalīdzina ar risku, kas saistīts vai nu ar iespējamo orgāna atgrūšanu, vai iespējamo reakciju "transplantāts pret recipientu", vai iespējamo autoimūnās slimības pastiprināšanos.

Atkārtota ārstēšana

Informācija par atkārtotu aktīniskās keratozes bojājumu ārstēšanu, kas izzudusi pēc diviem 2 nedēļu ilgiem Zyclara ārstēšanas cikliem un pēc tam atkal parādījusies, ir atrodama 4.2. un 5.1. apakšpunktā.

Palīgvielas

Stearilspirts un cetilsiprīts var izraisīt vietējas ādas reakcijas (piemēram, kontaktdermatītu).

Benzilsiprīts var izraisīt alerģiskas reakcijas un vieglu lokālu kairinājumu.

Metilparahidroksibenzoāts (E 218) un propilparahidroksibenzoāts (E 216) var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tostarp nav veikti pētījumi arī ar imūnsupresīvām zālēm.

Mijiedarbība ar sistēmiskiem medikamentiem varētu būt ierobežota imihimoda krēma minimālās uzsūkšanās dēļ caur ādu.

Imihimoda krēmam piemīt imūnstimulējošas īpašības, tāpēc pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvas zāles, krēms jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jāizvairās no Zyclara lietošanas vienlaikus ar citiem imihimoda krēmiem vienā ārstējamā apvidū, jo to sastāvā ir viena un tā pati aktīvā viela (imihimods), kas var palielināt vietējo ādas reakciju risku un smaguma pakāpi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Klīniskie dati par imihimoda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Parakstot Zyclara sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība. Zyclara grūtniecības laikā lietojams tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai imihimods/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/ zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Zyclara, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav pieejami klīniskie dati, iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zyclara neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Tālāk sniegtie dati parāda Zyclara vai nesējvielas lietošanu 319 pētāmām personām, kuras piedalījās divos dubultmaskētos pētījumos. Pētāmās personas lietoja līdz divām Zyclara 3,75 % krēma vai nesējvielas paciņām dienā uz skartā apvidus ādas (vai nu visas sejas vai kailās galvas matainās daļas ādas, bet ne uz abiem apvidiem) divus 2 nedēļu ārstēšanas ciklus, starp kuriem bija divu nedēļu periods bez ārstēšanas.

Klīniskajos pētījumos vairumam pacientu (159/160), kuri lietoja Zyclara AK ārstēšanai, bija vietējas ādas reakcijas (visbiežāk eritēma, kveveles un lobīšanās/sausums uzklāšanas vietā) uzklāšanas vietā. Taču tikai 11 % (17/160) pacientu klīniskajos pētījumos ar Zyclara bija nepieciešams "atpūtas" periods (ārstēšanas pārtraukšana) vietējo blakusparādību dēļ. Ar Zyclara ārstētie pacienti klīniskajos pētījumos ziņoja par dažām sistēmiskām blakusparādībām, piemēram, galvassāpēm 6% (10/160), nogurumu 4% (7/160).

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk tabulā sniegtie dati apkopo:

- Zyclara vai nesējvielas lietošanu iepriekš minētajos pētījumos (sastopamības biežums ir no "ļoti bieži" līdz "retāk" un vairāk, nekā lietojot nesējvielu);
- imihimoda 5 % krēma lietošanas pieredzi.

Sastopamības biežums definēts šādi:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$);

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);

Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$);

Ļoti reti (<1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu grupa	Sastopamības biežums	Blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	<i>Herpes simplex</i>
	Retāk	Infekcija Pustulas
	Sastopamības biežums nav zināms	Ādas infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*	Bieži	Limfadenopātija
	Sastopamības biežums nav zināms	Pazemināts hemoglobīna līmenis
		Samazināts leikocītu skaits
		Samazināts neitrofilu skaits
Samazināts trombocītu skaits		
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Autoimūnu slimību pastiprināšanās
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Anoreksija
		Paaugstināts glikozes līmenis asinīs
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs
	Retāk	Depresija
		Aizkaitināmība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
		Reibonis
Acu bojājumi	Retāk	Konjunktīvas kairinājums
		Plakstiņu tūska
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Retāk	Aizlikts deguns
		Faringolaringeālas sāpes
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Sastopamības biežums nav zināms	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša
		Caureja
		Vemšana
	Retāk	Sausa mute
		Sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Eritēma
		Krevels
		Ādas lobīšanās
		Ādas tūska
		Ādas čūla
		Ādas hipopigmentācija
	Bieži	Dermatīts
	Retāk	Sejas tūska
	Reti	Dermatoloģiska reakcija attālinātā vietā
	Sastopamības biežums nav zināms	Matu izkrišana
		<i>Erythema multiforme</i>
Stīvensa-Džonsona sindroms		
Ādas sarkanā vilkēde		
Ādas hiperpigmentācija		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Mialģija
		Artralģija
	Retāk	Muguras sāpes

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Sāpes ekstremitātē
		Eritēma uzklāšanas vietā
		Krevelu veidošanās uzklāšanas vietā
		Lobīšanās uzklāšanas vietā
		Sausums uzklāšanas vietā
		Tūska uzklāšanas vietā
		Čūla uzklāšanas vietā
		Izdalījumi uzklāšanas vietā
	Bieži	Reakcija uzklāšanas vietā
		Nieze uzklāšanas vietā
		Sāpes uzklāšanas vietā
		Pietūkums uzklāšanas vietā
		Dedzinoša sajūta uzklāšanas vietā
		Kairinājums uzklāšanas vietā
		Izsitumi uzklāšanas vietā
		Nogurums
		Pireksija
		Gripai līdzīga slimība
		Sāpes
		Sāpes krūtīs
	Retāk	Dermatīts uzklāšanas vietā
		Asiņošana uzklāšanas vietā
		Papulas uzklāšanas vietā
		Parestēzija uzklāšanas vietā
		Hiperestēzija uzklāšanas vietā
		Iekaisums uzklāšanas vietā
		Rēta uzklāšanas vietā
		Ādas plaisāšana uzklāšanas vietā
		Pūslīši uzklāšanas vietā
		Karstums uzklāšanas vietā
Astēnija		
Drebuļi		
Letarģija		
Nepatīkama sajūta		
Iekaisums		

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Asins sistēmas traucējumi

Klīniskajos pētījumos, kuros pētīta imihimoda 5 % krēma lietošana, novērota hemoglobīna rādītāju, balto asins šūnu skaita, neitrofilu absolūtā skaita un trombocītu rādītāju samazināšanās. Šī samazināšanās nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu pacientiem ar normālām hematoloģiskām rezervēm. Klīniskajos pētījumos nav pētīti pacienti ar pazeminātām hematoloģiskām rezervēm. Pēc reģistrācijas pieredzē ziņots par konstatētu hematoloģisko rādītāju pasliktināšanos tādā mērā, ka to uzlabošanai nepieciešama klīniska iejaukšanās.

Ādas infekcijas

Ārstēšanas laikā ar imihimodu novērotas ādas infekcijas. Neskatoties uz to, ka pie nopietnām sekām nav novedušas, vienmēr jāņem vērā iespēja inficēties caur bojātu ādu.

Hipopigmentācijas un hiperpigmentācija

Ziņots arī par lokalizētu hipopigmentāciju un hiperpigmentāciju pēc imihimoda 5 % krēma lietošanas. Vēlāk iegūtā informācija liecina, ka dažiem pacientiem šīs ādas krāsas pārmaiņas varētu būt neatgriezeniskas.

Dermatoloģiskas reakcijas attālināti no lietošanas vietas

Retos gadījumos klīnisko pētījumu terapijā ar imihimoda 5% krēmu ziņots par dermatoloģiskām reakcijām, ieskaitot daudzformu eritēmu.

Alopēcija

Klīniskajos pētījumos izmeklējot imihimoda 5% krēma izmantošanu aktīniskās keratozes ārstēšanai konstatēti 0,4% (5/1214) alopēcijas gadījumi ārstēšanas vietā vai tās tuvumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot lokāli, imihimoda krēma sistēmiska pārdozēšana ir maz ticama, jo zāļu uzsūkšanās caur ādu ir minimāla. Pētījumos ar trušiem noskaidrots, ka dermālā letālā imihimoda deva ir lielāka par 5 g/kg. Imihimoda krēma ilgstoša dermāla pārdozēšana varētu izraisīt smagas vietējas ādas reakcijas un palielināt sistēmisku reakciju risku.

Nejauši norijot, slikta dūša, vemšana, galvassāpes, mialģija un drudzis varētu parādīties pēc vienreizējas 200 mg imihimoda devas, kas ir līdzvērtīga vairāk nekā 21 Zyclara paciņas saturam. Nopietnākais klīniskais gadījums, par ko ziņots pēc vairākām iekšķīgām ≥ 200 mg imihimoda devām, ir hipotensija, kas novērsta, iekšķīgi vai intravenozi ievadot šķidrumu.

Pārdozēšanas gadījumā terapijai vajadzētu ietvert klīnisko simptomu ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antibiotikas un ķīmijterapeitiski dermatoloģiski līdzekļi, pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: D06BB10.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imihimods ir imūnreakcijas modificētājs. Tas ir galvenais imidazolīna grupas savienojums. Piesātinātas saistīšanās pētījumi liecina, ka reaģējošajām šūnām ir imihimodam atbilstoši membrānas receptori, ko sauc par Toll veida 7. un 8. tipa receptoriem. Imihimods inducē alfa interferona (IFN- α) un citu citokīnu izdalīšanos no dažādām cilvēka un dzīvnieku šūnām (piemēram, no cilvēka monocītiem/makrofāgiem un keratinocītiem). Lokāla in vivo imihimoda krēma uzklāšana uz peles ādas izraisīja palielinātu IFN un audzēja nekrozes faktora (TNF) koncentrāciju, salīdzinot ar neārstētu peļu ādu. Inducēto citokīnu spektrs atšķiras atkarībā no šūnas audu izcelsmes. Turklāt citokīnu atbrīvošanās tika inducēta pēc uzklāšanas uz ādas un perorālas imihimoda lietošanas dažādiem laboratorijas dzīvniekiem, kā arī pētījumos cilvēkam. Dzīvnieku modeļos imihimods ir efektīvs pret vīrusinfekcijām un darbojas kā pretaudzēju viela, galvenokārt inducējot alfa interferonu un citus citokīnus.

Arī no cilvēkiem iegūtajos datos novērota alfa interferona un citu citokīnu sistēmiskā līmeņa paaugstināšanās pēc lokālas imihimoda lietošanas.

Klīniskā efektivitāte un lietošanas drošums

Zyclara efektivitāte tika pētīta divos dubultmaskētos, randomizētos, ar nesējvielu kontrolētos klīniskos pētījumos. Pacienti bija 5 – 20 tipiski, redzami vai sataustāmi AK bojājumi apvidū, kas pārsniedz 25 cm² vai nu uz sejas, vai kailas galvas matainās daļas ādas. 319 pētāmās personas ar AK ārstēja ar ne vairāk kā divām paciņām imihimoda 3,75 % krēma reizi dienā vai pieskaņotu nesējvielas krēmu 2

nedēļas ilgus divus ārstēšanas ciklus, starp kuriem bija divu nedēļu cikls bez ārstēšanas. Kombinētajos pētījumos pilnīga bojājumu izžušana no visas sejas vai kailās galvas matainās daļas ādas 8. pēc terapijas nedēļas vizītē imihimoda 3,75 % krēma lietošanas gadījumā bija 35,6 % (57/160 pacienti, TI 28,2 %, 43,6 %), nesējvielas lietošanas gadījumā 6,3 % (10/159 pacienti, TI 3,1 %, 11,3 %). 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem nebija nekādu vispārēju lietošanas drošuma vai efektivitātes atšķirību. Par plakanšūnu karcinomu (SCC) ziņoja 1,3 % (2/160) pacientu, kas ārstēti ar imihimodu 3,75%, 0,6 % (1/159) pacientu, kas ārstēti ar nesējvielu. Šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga.

Novērojuma pētījumā, kurā imihimodu 3,75% iepriekš veiksmīgi lietojušus pacientus novēroja vismaz 14 mēnešus bez turpmākas AK ārstēšanas, 40,5 % pacientu konstatēja pilnīgu visa ārstētā apvidus (vai nu visas sejas, vai galvas matainās daļas) izārstēšanos. Nav ilgtermiņa datu par imihimoda 3,75% slimības recidīviem ilgākā periodā.

Divos atklātos, randomizētos, kontrolētos pētījumos tika pētīta imihimoda 5% (ne šo 3,75% stipruma zāļu) ilgtermiņa ietekme, salīdzinot ar lokālo diklofenaku (3% gelu). Šajos pētījumos apstrādātais AK laukums, kura kopējā platība bija aptuveni 40 cm², atradās uz matu zaudēt sākušas galvas vai sejas ādas, un sākotnēji bija vidēji 7 klīniski tipiski AK bojājumi. Pētījumi tika veikti atbilstoši oficiālajām rekomendācijām. Šie pētījumi parādīja, ka imihimods bija labāks par lokāli lietoto diklofenaku, novēršot AK bojājumu histoloģisko progresiju par *in-situ* vai invazīvu plakanšūnu karcinomu (SCC). Turklāt šie pētījumi atbalstīja imihimoda lietošanu līdz pat diviem papildu ārstēšanas cikliem, ja AK bojājumi nav pilnībā izzuduši vai AK bojājumi atkārtojās pēc veiksmīgas sākotnējās terapijas ar imihimodu.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt rezultātus pētījumiem ar Zyclara visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar aktīvo keratozi (skatīt informāciju 4.2. apakšpunktā par lietošanu pediātriskā populācijā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Caur cilvēka ādu uzsūcas mazāk nekā 0,9 % radioaktīvi iezīmēta imihimoda vienreizējās lokāli uzklātās devas.

Sistēmiskā iedarbība (perkutānā iekļuve) aprēķināta, nosakot radioaktīvā oglekļa-14 klātbūtni urīnā un fekālijās esošajā [14C] imihimodā.

Farmakokinētikas pētījumu laikā ar imihimoda 3,75% krēmu pēc divu paciņu satura uzklāšanas reizi dienā (18,75 mg imihimoda dienā) līdz trim nedēļām uz visas sejas un/vai galvas matainās daļas (aptuveni 200 cm²), pacientiem ar AK konstatēja mazu sistēmisko imihimoda uzsūkšanos. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts divās nedēļās, un laiks līdz maksimālajai koncentrācijai (T_{max}) variēja no 6 līdz 9 stundām pēc pēdējās uzklāšanas.

Izkliede

Vidējā maksimālā imihimoda koncentrācija serumā pētījuma beigās bija 0,323 ng/mL.

Biotransformācija

Perorāli lietojot imihimods tiek strauji un plaši metabolizēts divos galvenajos metabolītos.

Eliminācija

Neliels daudzums zāļu, kas tika absorbēts sistēmiskajā asinsritē tika ātri izdalīts gan ar urīnu gan ar fēcēm ar vidējo attiecību aptuveni 3 pret 1. Farmakokinētikas pētījumos aprēķinātais šķietamais eliminācijas pusperiods pēc lokālas 3,75 % imihimoda krēma lietošanas bija aptuveni 29 stundas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, mutagenitāti un teratogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Četrus mēnešus ilgā dermālās toksicitātes pētījumā ar žurkām, izmantojot 0,5 un 2,5 mg/kg devas, novērota ievērojama ķermeņa masas samazināšanās un liesas masas palielināšanās; četrus mēnešus ilgā dermālā pētījumā ar pelēm analogiska ietekme netika novērota. Abām sugām novērots lokāls ādas kairinājums, īpaši lielāku devu lietošanas gadījumā.

18 mēnešu ilgais kancerogenitātes pētījums ar pelēm, kas lokāli uz ādas saņēma preparātu trīs dienas nedēļā, neveicināja audzēju veidošanos ar preparātu apstrādātajos ķermeņa apvidos. Tikai peļu mātītēm nedaudz biežāk nekā kontroles dzīvnieku grupā bija hepatocelulāras adenomas. Sastopamība labi atbilst spontāno audzēju spektram, kas zināms pelēm atbilstoši to vecumam. Tāpēc šīs atrades uzskata par nejaušām. Imihimods maz sistēmiski uzsūcas caur cilvēka ādu un nav mutagēns, tāpēc jebkāds risks cilvēkam no sistēmiskas iedarbības visdrīzāk ir neliels. Turklāt divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām, kas saņēma preparātu iekšķīgi, audzēji vispār netika konstatēti.

Fotokancerogenitātes bioloģiskajā testā tika vērtēta imihimoda krēma iedarbība albīnām pelēm bez apmatojuma, kuras pakļāva imitēta saules ultravioletā starojuma (UVS) iedarbībai. Dzīvnieki 40 nedēļas saņēma imikvimoda krēmu trīs reizes nedēļā un tika apstaroti piecas dienas nedēļā. Peles šādā režīmā pavadīja vēl 12 nedēļas. Salīdzinot ar kontrolgrupu, kas saņēma mazu UVS devu, audzēji ātrāk un biežāk radās to peļu grupā, kuras saņēma nesējvielu saturošu krēmu. Iegūto datu nozīmība cilvēkiem nav noskaidrota. Salīdzinot ar nesējvielu saturošo krēmu saņēmušo grupu, lokāla imihimoda krēma lietošana jebkādas devās audzēju sastopamības palielināšanos neizraisīja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Izostearīnskābe
Benzilspirts
Cetilspirts
Stearilspirts
Baltais vazelīns
Polisorbāts 60
Sorbitāna stearāts
Glicerīns
Metilparahidroksibenzoāts (E 218)
Propilparahidroksibenzoāts (E 216)
Ksantāna sveķi
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Vienreiz atvērtas paciņas nav izmantojamas atkārtoti.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kārbas ar 14, 28 vai 56 vienreiz lietojamām poliestera/balta zema blīvuma polietilēna/alumīnija folijas paciņām, katrā paciņā 250 mg krēma.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/783/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 23. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 22. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošības ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zyclara 3,75 % krēms
imiquimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā paciņā ir 9,375 mg imihimoda/ 250 mg krēma (3,75%).
Katrs grams krēma satur 37,5 mg imihimoda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: izostearīnskābe, benzilspirts, cetilspirts, stearilspirts, baltais vazelīns, polisorbāts 60, sorbitāna stearāts, glicerīns, metilparahidroksibenzoāts (E 218), propilparahidroksibenzoāts (E 216), ksantāna sveķi, attīrīts ūdens.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Krēms
14 paciņas
28 paciņas
56 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai uz ādas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai vienreizējai lietošanai. Pēc lietošanas paciņā atlikušais krēms jāiznīcina.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zyclara

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMUMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

TEKSTS UZ PACIŅAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zyclara 3,75 % krēms
imiquimodum
Lietošanai uz ādas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

250 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zyclara 3,75 % krēms imiquimodum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zyclara un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zyclara lietošanas
3. Kā lietot Zyclara
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zyclara
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zyclara un kādam nolūkam tās lieto

Zyclara 3,75 % krēma aktīvā viela ir imihimods, kas ir imūnreakcijas modifikators (stimulē cilvēka imūno sistēmu).

Šīs zāles parakstītas aktīvīskās keratozes ārstēšanai pieaugušajiem.

Šīs zāles stimulē paša organisma imūnsistēmu izstrādāt dabiskas vielas, kas palīdz cīnīties ar aktīvīsko keratozi.

Aktīvīskā keratoze parādās kā nelīdzeni ādas laukumi uz ādas cilvēkiem, kuri dzīves laikā bijuši daudz pakļauti saules iedarbībai. Daži no šiem ādas laukumiem ir ādas krāsā, citi ir pelēcīgi, rozā, sarkani vai brūni. Tie var būt plakani un zvīņaini vai piepacelti, nelīdzeni, cieti un kārpveidīgi.

Šīs zāles lietojamas tikai aktīvīskās keratozes gadījumā uz sejas un galvas matainās daļas ādas, kad ārsts ir nolēmis, ka tā ir Jums pati piemērotākā ārstēšana.

2. Kas Jums jāzina pirms Zyclara lietošanas

Nelietojiet Zyclara šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret imihimodu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zyclara lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja iepriekš esat lietojis šīs vai citas līdzīgas zāles citā koncentrācijā;
- ja Jums ir autoimūni traucējumi;
- ja Jums ir veikta orgānu transplantācija;
- ja Jums ir novirzes asinsainā.

Vispārēji norādījumi ārstēšanas laikā

- Ja Jums nesen veikta operācija vai medicīniska ārstēšana, pagaidiet, kamēr ārstējamais apvidus sadzīst, pirms lietot šīs zāles.
- Izvairieties no saskares ar acīm, lūpām un nāsīm. Nejaušas saskares gadījumā noskalojiet krēmu ar ūdeni.
- Lietojiet krēmu tikai ārīgi (uz sejas vai galvas matainās daļas ādas).
- Nelietojiet vairāk krēma, kā ārsts norādījis.
- Pēc šo zāļu uzklāšanas nepārklājiet ārstēto apvidu ar saiti vai citu pārsēju.
- Ja ārstējamā apvidū rodas pārāk nepatīkamas sajūtas, nomazgājiet krēmu ar maigām ziepēm un ūdeni. Kad nepatīkamās sajūtas izzudušas, varat atsākt ārstēšanas shēmu saskaņā ar norādījumiem. Krēmu drīkst uzklāt tikai reizi dienā.
- Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm nelietojiet sauļošanās lampas un neizmantojiet solāriju, kā arī pēc iespējas izvairieties no saules stariem. Ja dodaties laukā dienā, izmantojiet aizsarglīdzekļus pret sauli un valkājiet aizsargājošu apģērbu un platmali.

Vietējas ādas reakcijas

Zyclara lietošanas laikā Jums iespējamās vietējas ādas reakcijas zāļu iedarbības veida dēļ uz Jūsu ādu. Šīs reakcijas varētu būt zīme, ka zāles darbojas, kā paredzēts.

Zyclara lietošanas laikā un līdz sadzīšanai ārstējamais apvidus varētu stipri atšķirties no normālas ādas. Var arī īslaicīgi pastiprināties jau esošs iekaisums.

Šīs zāles var izraisīt arī gripai līdzīgus simptomus (piemēram, nogurumu, sliktu dūšu, drudzi, muskuļu un locītavu sāpes un drebuļus) pirms vietējām ādas reakcijām vai to laikā.

Ja parādās gripai līdzīgi simptomi vai diskomforta sajūta, vai izteiktas lokālas ādas reakcijas, var būt nepieciešams dažu dienu ilgs atpūtas laiks. Jūs varētu atsākt ārstēšanu ar imihimoda krēmu pēc tam, kad ādas reakcijas ir kļuvušas mērenas. Tomēr 2 nedēļu ārstēšanās cikls nebūtu jāpagarina izlaistu devu vai atpūtas laika dēļ.

Vietējo ādas reakciju intensitāte mēdz būt mazāka otrajā ārstēšanas ciklā ar Zyclara nekā pirmajā.

Atbildes reakciju pret ārstēšanu var pienācīgi novērtēt tikai pēc vietējo ādas reakciju izzušanas. Jums jāturpina ārstēšana saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Šīs zāles var atklāt un ārstēt aktīnisko keratozi, kas pirms tam nav bijusi redzama vai sajūtama, un tā vēlāk var izzust. Jums jāturpina uzklāt krēmu pilnu ārstēšanas kursu, pat ja šķiet, ka visi aktīniskās keratozes bojājumi ir izzuduši.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst dot bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo lietošanas drošums un efektivitāte par 18 gadiem jaunākiem pacientiem nav noskaidrota. Nav pieejami dati par imihimoda lietošanu bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Zyclara

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja saņemat imūnsupresīvas zāles, kas nomāc imūnsistēmu, pirms ārstēšanās uzsākšanas pastāstiet to ārstam.

Izvairieties vienlaicīgi lietot Zyclara un jebkuru citu imihimoda krēmu tajā pašā ārstējamā laukumā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt Grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūsu ārsts pārrunās ar Jums riskus un priekšrocības, lietojot Zyclara grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai imihimods izdalās pienā. Jums nevajadzētu lietot Zyclara, ja Jūs barojat ar krūti vai plānojat barot ar krūti. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums, vai Jums vajadzētu pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt Zyclara lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīm zālēm nav ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus vai arī tā ir niecīga.

Zyclara satur metilparahidroksibenzoātu, propilparahidroksibenzoātu, cetilspirtu, stearilspirtu un benzilspirtu

Metilparahidroksibenzoāts (E218) un propilparahidroksibenzoāts (E216) var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

Cetilspirts un stearilspirts var izraisīt vietējas ādas reakcijas (piemēram, kontaktdermatītu).

Šīs zāles satur 5 mg benzilspirta katrā paciņā. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas un vieglu lokālu kairinājumu.

3. Kā lietot Zyclara

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Nelietojiet šīs zāles, kamēr ārsts nav parādījis, kā tās pareizi lietojamas.

Šīs zāles lietojamas tikai aktīvās keratozes ārstēšanai uz sejas un galvas matainās daļas ādas.

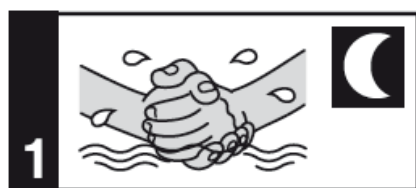
Devas

Uzklājiet šīs zāles uz skartā apvidus reizi dienā tieši pirms naktsmiega.

Maksimālā dienas deva ir divas paciņas (500 mg = divas paciņas pa 250 mg katrā).

Šīs zāles nedrīkst uzklāt uz apvidiem, kas lielāki vai nu par seju vai kailo galvas matainās daļas ādu.

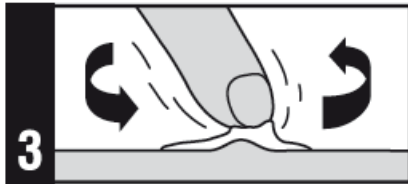
Lietošanas veids



1. Pirms naktsmiega rūpīgi nomazgājiet rokas un ārstējamo apvidu ar maigām ziepēm un ūdeni. Rūpīgi nosusiniet rokas un ļaujiet apvidum nožūt.



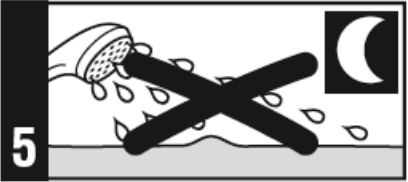
2. Atveriet jaunu Zyclara paciņu tieši pirms lietošanas un izspiediet nedaudz krēma uz pirksta gala. Vienā lietošanas reizē nedrīkst lietot vairāk par divām paciņām.



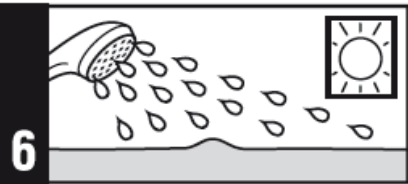
3. Uzklājiet plānu Zyclara kārtiņu uz skartā apvidus. Viegli iemasējiet, līdz krēms pazūd. Izvairieties no saskares ar acīm, lūpām un nāsīm.



4. Pēc krēma uzklāšanas izmetiet atvērto paciņu. Kārtīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.



5. Atstājiet Zyclara uz ādas aptuveni astoņas stundas. Šajā laikā nemazgājiet ārstējamo apvidu ne dušā, ne vannā. Nepārklājiet ārstējamo apvidu ar saitēm vai citiem pārsējiem.



6. Pēc aptuveni astoņām stundām nomazgājiet apvidu, kur bija uzklāts Zyclara, ar maigām ziepēm un ūdeni.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana sākas ar ikdienas krēma uzklāšanu divas nedēļas, pēc tam ir pārtraukums bez zāļu lietošanas divas nedēļas un tad atkal zāļu lietošana katru dienu vēl divas nedēļas.

Ja esat lietojis Zyclara vairāk nekā noteikts

Ja esat uzklājis pārāk daudz krēma, nomazgājiet lieko ar maigām ziepēm un ūdeni. Kad ādas reakcija izzudusi, varat turpināt ārstēšanu ieteiktajā regulārajā veidā. Krēmu drīkst uzklāt tikai reizi dienā.

Ja nejauši norijāt šīs zāles, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Zyclara

Ja aizmirstat Zyclara devu, pagaidiet līdz nākamajam vakaram, lai uzklātu krēmu, un turpiniet parastajā veidā. Krēmu drīkst uzklāt tikai reizi dienā. Katrs ārstēšanas cikls ilgst ne vairāk kā divas nedēļas, pat ja esat aizmirsis kādu devu.

Ja pārtraucat lietot Zyclara

Aprunājieties ar savu ārstu, pirms pārtraucat ārstēšanos ar Zyclara.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja šo zāļu lietošanas laikā rodas kāda no šīm smagajām blakusparādībām:

nopietnas ādas reakcijas (biežums nav zināms) ar ādas bojājumiem vai plankumiem uz ādas, kas sākumā ir kā mazi, sarkani laukumiņi un tad progresē līdz sīkiem, mērķim līdzīgiem bojājumiem, vienlaikus var būt tādi simptomi kā nieze, drudzis, slikta pašsajūta, sāpošas locītavas, redzes traucējumi, dedzinoša, sāpju vai niezoša sajūta acīs un mutēs čūlas. Ja Jums rodas šādi traucējumi, nekavējoties pārtrauciet šo zāļu lietošanu un izstāstiet to savam ārstam.

Dažiem cilvēkiem atklāta asins šūnu skaita samazināšanās (biežums nav zināms). Tas var padarīt Jūs jutīgākus pret infekcijām, vieglāk var rasties zilumi vai būt nogurums. Ja ievērojat kādu no šiem simptomiem, pastāstiet to ārstam.

Dažiem pacientiem, kuriem ir autoimūni traucējumi, stāvoklis var pasliktināties. Ja ārstēšanās laikā ar Zyclara krēmu pamanāt kādas izmaiņas, pastāstiet par to savam ārstam.

Ja atklājat strutas vai kādu citu ādas infekcijas (biežums nav zināms) pazīmi, apspriediet to ar savu ārstu.

Daudzas no šo zāļu blakusparādībām izraisa tā vietējā iedarbība uz Jūsu ādu. Vietējas ādas reakcijas var būt pazīme, ka zāles darbojas, kā paredzēts. Ja Jūsu āda stipri reaģē vai šo zāļu lietošana izraisa pārāk nepatīkamas sajūtas, pārtrauciet krēma uzklāšanu un nomazgājiet apvidu ar maigām ziepēm un ūdeni. Tad sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Viņš var ieteikt Jums uz pāris dienām pārtraukt šo zāļu lietošanu (t. i., nedaudz “atpūsties” no ārstēšanas).

Par tālāk minētajām imihimoda blakusparādībām ziņots:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- ādas apsārtums, kreveles, ādas zvīņošanās, izdalījumi, ādas sausums, ādas pietūkums, ādas čūla un samazināta ādas pigmentācija uzklāšanas vietā;

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- šādas reakcijas uzklāšanas vietā: ādas iekaisums, nieze, sāpes, dedzinoša sajūta, kairinājums un izsitumi,
- palielināti limfmezgli,
- galvassāpes,
- reibonis,
- ēstgribas zudums,
- slikta dūša,
- caureja,
- vemšana,
- gripai līdzīgi simptomi,
- drudzis,
- sāpes,
- muskuļu un locītavu sāpes,
- sāpes krūtīs,
- bezmiegs,
- nogurums,
- vīrusinfekcija (*herpes simplex*),
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs;

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pārmaiņas uzklāšanas vietā, piemēram, asiņošana, pietūkuši apvidi ādā, iekaisums, tirpšana un durstīšana, pastiprināta jutība pret pieskārienu, rētu veidošanās, siltuma sajūta, ādas plaisāšana, pūslīši vai strutu pūslīši,
- vājums,
- trīce,
- enerģijas trūkums (letarģija),
- nepatīkama sajūta,

- sejas pietūkums,
- muguras sāpes,
- locekļu sāpes,
- aizlikts deguns,
- rīkles sāpes,
- acu kairinājums,
- plakstiņu pietūkums,
- depresija,
- aizkaitināmība,
- sausa mute,
- sāpes vēderā;

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1,000 cilvēkiem):

- autoimūnu slimību pastiprināšanās (slimības, ko izraisa patoloģiska imūna atbildes reakcija, ir autoimūnas slimības),
- ādas reakcijas no uzklāšanas vietas attālinātās vietās;

Sastopamības biežums nav zināms (biežums pēc pieejamiem datiem nav nosakāms):

- ādas krāsas maiņa.
Dažiem pacientiem mainījusies ādas krāsa apvidū, kur uzklāts Zyclara. Šīs pārmaiņas parasti ar laiku izzūd, tomēr dažiem pacientiem tās var saglabāties.
- matu izkrišana.
Nelielam pacientu skaitam ārstējamā apvidū vai tā apkārtnē izkrituši mati.
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.
Saņemti ziņojumi par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zyclara

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pēc atvēršanas paciņas nedrīkst izmantot atkārtoti.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zyclara satur

- Aktīvā viela ir imihimods. Katrā paciņā ir 9,375 mg imihimoda/ 250 mg krēma (100 mg krēma satur 3,75 mg imihimoda).
- Citas sastāvdaļas ir izostearīnskābe, benzilspirts, cetilspirts, stearilspirts, baltais vazelīns, polisorbāts 60, sorbitāna stearāts, glicerīns, metilparahidroksibenzoāts (E218),

propilparahidroksibenzoāts (E216), ksantāna sveķi, attīrīts ūdens (skatīt arī 2. punktu “Zyclara satur metilparahidroksibenzoātu, propilparahidroksibenzoātu, cetilspirtu, stearilspirtu un benzilspirtu”).

Zyclara ārējais izskats un iepakojums

- Zyclara 3,75 % krēma paciņā ir 250 mg balta vai gaiši dzeltena viendabīga izskata krēma.
- Kastītē ir 14, 28 vai 56 vienreiz lietojamas poliestera/balta zema blīvuma polietilēna/alumīnija folijas paciņas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

Ražotājs

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Malta

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

Danmark

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

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 2350 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

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

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

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγιής Λτδ
Λεωφ. Γιάννου Κρανιδιώτη 226
ΤΚ 2234, Λατσιά, 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta (MM/GGGG)

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>