

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zyclara crème 3,75%

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 9,375 mg imiquimod in 250 mg crème (3,75%).

Elke gram crème bevat 37,5 mg imiquimod.

Hulpstoffen met bekend effect:

methylparahydroxybenzoaat (E218) 2,0 mg/g crème

propylparahydroxybenzoaat (E216) 0,2 mg/g crème

cetylalcohol 22,0 mg/g crème

stearylalcohol 31,0 mg/g crème

benzylalcohol 20,0 mg/g crème

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Witte tot lichtgele crème met gelijkmatig uiterlijk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zyclara is geïndiceerd voor de topische behandeling van klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe zichtbare of palpabele actinische keratose (AK) op het hele gezicht en de kalende hoofdhuid bij immunocompetente volwassenen wanneer andere topische behandelingsmogelijkheden gecontra-indiceerd of minder geschikt zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zyclara (per toepassing: tot 2 zakjes, 250 mg imiquimod crème per sachet) moet eenmaal daags worden toegepast voor het slapen gaan op de huid van de te behandelen aangedane plaats gedurende twee behandelingscycli van elk 2 weken gescheiden door een periode van 2 weken zonder behandeling of zoals voorgeschreven door de arts.

Het te behandelen gebied is het hele gezicht of de kalende hoofdhuid.

Lokale huidreacties in het te behandelen gebied zijn gedeeltelijk te verwachten en komen door het werkingsmechanisme vaak voor (zie rubriek 4.4). Indien nodig door het ongemak van de patiënt of de ernst van de lokale huidreactie kan een rustperiode van enkele dagen worden genomen. Geen van beide 2-weekse cycli mag echter als gevolg van gemiste dosis of een rustperiode worden verlengd.

Een tijdelijke verhoging van de aantallen actinische keratose kan tijdens de behandeling worden waargenomen als gevolg van het waarschijnlijke effect van imiquimod om subklinische laesies te onthullen en te behandelen. De reactie op de behandeling kan pas afdoende worden beoordeeld na resolutie van lokale huidreacties. De patiënten dienen de behandeling voort te zetten zoals voorgeschreven. De behandeling dient gedurende de volledige kuur te worden voortgezet, zelfs als alle actinische keratose lijkt te zijn verdwenen.

Het klinisch resultaat van de behandeling dient te worden bepaald na regeneratie van de behandelde huid, circa 8 weken na het einde van de behandeling en daarna met passende tussenpozen op basis van klinische beoordeling. Laesies die 8 weken na de tweede behandelingscyclus niet volledig reageren op de behandeling moeten zorgvuldig opnieuw worden geëvalueerd waarbij een éénmalige extra behandeling met Zyclara gedurende 2 weken kan worden overwogen.

Wanneer de behandelde laesies onvoldoende reageren op Zyclara wordt een andere behandeling aanbevolen.

Laesies door actinische keratose die waren verdwenen na twee behandelcycli van twee weken met Zyclara en die daarna opnieuw optreden, kunnen, na een behandelingspauze van ten minste 12 weken, opnieuw behandeld worden met één of twee behandelcycli met Zyclara van 2 weken.

Lever- of nierfunctiestoornissen

Er werden geen patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen in klinische studies geïnccludeerd. Deze patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden onder supervisie van een ervaren arts.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van imiquimod voor actinische keratose bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Zyclara is uitsluitend bestemd voor uitwendig gebruik. Contact met de ogen, lippen en neusgaten moet worden vermeden.

Het te behandelen gebied mag niet worden ingezwachteld of anderszins bedekt.

De voorschrijver moet de correcte techniek van toepassing aan de patiënt laten zien om het voordeel van Zyclara-therapie te maximaliseren.

Zyclara moet eenmaal daags vóór bedtijd op de huid van de te behandelen aangedane plaats worden aangebracht en circa 8 uur op de huid worden gelaten. Gedurende deze periode moeten baden en douchen worden vermeden. Voordat de crème wordt aangebracht moet de patiënt de te behandelen plaats met water en milde zeep wassen en goed laten drogen. Zyclara moet als dunne laag op de hele behandelplaats worden aangebracht en worden ingewreven tot de crème is ingetrokken. Bij elke dagelijkse toepassing kunnen op de te behandelen plaats maximaal 2 zakjes Zyclara worden toegepast (hele gezicht of de hoofdhuid, maar niet beide). Gedeeltelijk gebruikte zakjes moeten worden weggegooid en niet hergebruikt. Zyclara dient ongeveer 8 uur op de huid te worden gelaten; na deze periode is het van essentieel belang dat de imiquimod crème wordt verwijderd door de plaats en de handen met water en milde zeep te wassen.

De handen moeten zorgvuldig worden gewassen vóór en na aanbrengen van de crème.

Gemiste dosering

In het geval dat een dosis vergeten is, moet de patiënt wachten tot de volgende nacht om Zyclara toe te passen en vervolgens verder te gaan met het normale schema. De crème mag niet meer dan eenmaal per dag worden toegepast. Elke behandelingscyclus dient na de 2 weken niet te worden verlengd als gevolg van een gemiste dosis of een rustperiode.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemene behandelingsinstructies

Bij laesies die klinisch atypisch zijn voor AK of bij verdenking van maligniteit, is biopsie noodzakelijk om de juiste behandeling te bepalen.

Contact met de ogen, lippen en neusgaten moet worden vermeden omdat imiquimod niet is onderzocht voor de behandeling van actinische keratose op de oogleden, aan de binnenzijde van de neusgaten of oren of op het rode gedeelte van de lippen.

Een behandeling met imiquimod crème is niet aanbevolen totdat de huid genezen is na een eerdere medicamenteuze of chirurgische behandeling. Het aanbrengen op een beschadigde huid zou kunnen resulteren in een toegenomen systemische absorptie van imiquimod wat kan leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Vanwege de zorg voor de verhoogde gevoeligheid voor verbranden door de zon, wordt het gebruik van zonnebrandcrème aangemoedigd, en patiënten dienen blootstelling aan natuurlijk of kunstmatig zonlicht (zonnebanken of UVA / B behandeling) tijdens het gebruik van Zyclara te beperken of te vermijden. Het behandelde huidoppervlak moet worden beschermd tegen blootstelling aan de zon.

Imiquimod wordt niet aanbevolen voor de behandeling van AK laesies met duidelijke hyperkeratose of hypertrofie zoals bij huidhoorn.

Lokale huidreacties

Gedurende de behandeling en tot de genezing is het uiterlijk van de huid waarschijnlijk duidelijk anders dan van normale huid. Lokale huidreacties komen veel voor maar deze nemen over het algemeen tijdens de behandeling in hevigheid af, of verdwijnen na staken van de behandeling met imiquimod crème. Zelden ontstaat er na slechts enkele malen aanbrengen van imiquimod crème een hevige, lokale ontstekingsreactie met vochtverlies via de huid en huiderosie.

Er is verband tussen de totale klaringssnelheid en de intensiteit van de lokale huidreacties (bijv. erytheem). Deze lokale huidreacties kunnen verband houden met het stimuleren van de lokale immuunrespons. Bovendien kan imiquimod crème mogelijk exacerbaties van inflammatoire aandoeningen van de huid veroorzaken. Indien nodig wegens het ongemak van de patiënt of de intensiteit van de lokale huidreactie, kan een rustperiode van een paar dagen worden genomen. De behandeling met imiquimod crème kan weer worden voortgezet als de huidreactie is afgenomen. De intensiteit van de lokale huidreacties neigt in de tweede cyclus lager te zijn dan in de eerste behandelingscyclus met Zyclara.

Systemische reacties

Intense lokale huidreacties kunnen gepaard gaan met of volgen op griepachtige verschijnselen en symptomen zoals vermoeidheid, misselijkheid, koorts, spierpijn, artralgie en rillingen. Een onderbreking van de dosering of dosisaanpassing moet overwogen worden (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een verminderde hematologische reserve dienen nauwlettend gecontroleerd te worden onder supervisie van een ervaren arts (zie rubriek 4.8).

Speciale populaties

Patiënten met hart-, lever- of nierinsufficiëntie werden niet opgenomen in klinische studies. Bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden. Deze patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden onder supervisie van een ervaren arts.

Gebruik bij immunogecompromitteerde patiënten en/of bij patiënten met auto-immuunziekten

De veiligheid en werkzaamheid van Zyclara bij immunogecompromitteerde patiënten (bijv. orgaantransplantatiepatiënten) en/of patiënten met auto-immuunziekten zijn niet vastgesteld. Daarom moet imiquimod crème met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.5). Het voordeel van een imiquimod-behandeling voor deze patiënten moet worden afgewogen tegen het risico geassocieerd met het potentiële afstoten van het orgaan of het ontstaan van graft-versus-host ziekte of het potentiële verergeren van de auto-immuunziekte.

Herbehandeling

Informatie over de herhaalde behandeling van lasesies door actinische keratose, die waren verdwenen na twee behandelingscycli van 2 weken met Zyclara en die daarna opnieuw optreden, wordt gegeven in rubriek 4.2. en 5.1.

Hulpstoffen

Stearylalcohol en cetylalcohol kunnen lokale huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis). Benzylalcohol kan allergische reacties en lichte plaatselijke irritatie veroorzaken. Methylparahydroxybenzoesaat (E218) en propylparahydroxybenzoesaat (E216) kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen interactieonderzoek gedaan, ook niet met immunosuppressiva. Interacties met systemische geneesmiddelen zijn beperkt dankzij de minimale absorptie van imiquimod crème door de huid heen.

Imiquimod crème moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die immunosuppressieve medicatie gebruiken vanwege zijn immunostimulerende eigenschappen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van Zyclara en andere imiquimodcrèmes in hetzelfde behandelgebied moet worden vermeden omdat ze dezelfde werkzame stof (imiquimod) bevatten waardoor het risico op en de ernst van lokale huidreacties kan toenemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor imiquimod zijn geen klinische gegevens over blootstelling tijdens de zwangerschap beschikbaar. Dieronderzoek heeft geen direct of indirect schadelijk effect aan het licht gebracht bij zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie 5.3).

Voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven van Zyclara aan zwangere vrouwen. Zyclara mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of imiquimod/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met imiquimod moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar, het mogelijke risico voor mensen is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zyclara heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hieronder beschreven gegevens weerspiegelen de blootstelling aan Zyclara of de crèmebasis in 319 proefpersonen die deelnamen aan twee dubbelblinde studies. De personen brachten maximaal twee zakjes Zyclara 3,75% crème of crèmebasis per dag aan op de huid van het aangedane gebied (ofwel het hele gezicht of de kalende hoofdhuid, maar niet beide) gedurende twee 2-weekse behandelingscycli gescheiden door een periode van 2 weken zonder behandeling.

In klinische studie ervaren de meeste patiënten (159/160) die Zyclara gebruiken voor de behandeling van AK lokale huidreacties (meestal erytheem, schurft en afschilfering/droogte op de toedieningsplaats) op de plaats van aanbrengen. Echter, slechts 11% (17/160) van de patiënten in klinische studies met Zyclara had rusttijd (onderbreking van de behandeling) nodig als gevolg van lokale bijwerkingen. Sommige systemische bijwerkingen, waaronder hoofdpijn 6% (10/160), vermoeidheid 4% (7/160), werden gemeld door patiënten behandeld met Zyclara tijdens klinische studies.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Gegevens in de tabel hieronder laten zien:

- Blootstelling aan Zyclara of crèmebasis in de bovengenoemde studies (frequenties zeer vaak tot soms en met hogere frequentie na de crèmebasis).
- Ervaring met imiquimod 5% crème

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$);

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$);

Zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Herpes simplex
	Soms	Infectie Pustulae
	Niet bekend	Huidinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Lymfadenopathie
	Niet bekend	Afname haemoglobine
		Afname telling witte bloedcellen
		Afname telling neutrofielen Afname telling bloedplaatjes
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Verergering autoimmuunaandoeningen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie
		Toename bloedglucose
Psychische stoornissen	Vaak	Slapeloosheid
	Soms	Depressie
		Irriteerbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
		Duizeligheid
Oogaandoeningen	Soms	Bindvliesirritatie
		Ooglidoedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Neuscongestie
		Faryngo-laryngeale pijn
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Toename leverenzymen
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
		Diarree
		Braken
	Soms	Droge mond
		Buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Erytheem
		Schurft
		Huidverveling

		Huidoedeem
		Huidzweer
		Hypopigmentatie van de huid
	Vaak	Dermatitis
	Soms	Gezichtsoedeem
	Zelden	Dermatologische reactie op remote site
	Niet bekend	Alopecia
		Erythema multiforme
		Stevens Johnson syndroom
		Lupus erythematosus van de huid
		Hyperpigmentatie van de huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie
		Artralgie
	Soms	Rugpijn
		Pijn in extremiteiten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Erytheem op de toedieningsplaats
		Schurft op de toedieningsplaats
		Vervelling van de toedieningsplaats
		Droogte op de toedieningsplaats
		Oedeem op de toedieningsplaats
		Zweren op de toedieningsplaats
		Afscheiding op de toedieningsplaats
	Vaak	Reactie op de toedieningsplaats
		Pruritus op de toedieningsplaats
		Pijn op de toedieningsplaats
		Zwelling op de toedieningsplaats
		Branderig gevoel op de toedieningsplaats
		Irritatie op de toedieningsplaats
		Uitslag op de toedieningsplaats
		Vermoeidheid
		Pyrexie
		Influenza-achtige ziekte
		Pijn
		Pijn op de borst
	Soms	Dermatitis op de toedieningsplaats
		Bloeding op de toedieningsplaats
		Papulae op de toedieningsplaats
		Paraesthesie op de toedieningsplaats
		Hyperesthesie op de toedieningsplaats
		Ontsteking op de toedieningsplaats
		Schurft op de toedieningsplaats
		Huidafbraak op de toedieningsplaats
		Blaasjes op de toedieningsplaats
		Warmte op de toedieningsplaats
		Astenie
		Rillingen
		Letargie
		Ongemak
		Ontsteking

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Een afname van de hemoglobine, het aantal witte bloedcellen, absolute neutrofielen en bloedplaatjes is waargenomen in klinische onderzoeken met 5% imiquimod crème. Deze afnames worden niet geacht klinisch significant te zijn bij patiënten met een normale hematologische reserve. Patiënten met afgenomen hematologische reserve zijn in klinische onderzoeken niet bestudeerd. Dalingen van hematologische parameters waarvoor klinische interventie vereist is, zijn gemeld op basis van postmarketingervaring.

Huidinfecties

Gedurende de behandeling met imiquimod zijn huidinfecties waargenomen. Ofschoon er geen ernstige gevolgen waren, moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van infectie van een beschadigde huid.

Hypopigmentatie en hyperpigmentatie

Er zijn beschrijvingen van gelokaliseerde hypopigmentatie en hyperpigmentatie na gebruik van 5% imiquimod crème. Follow-up informatie duidt erop dat deze veranderingen in de huidskleur bij sommige patiënten van blijvende aard kunnen zijn.

Remote site dermatologische reacties

Zeldzame gevallen van remote site dermatologische reacties, zoals erythema multiforme, zijn gemeld in klinisch onderzoek met 5% imiquimod crème.

Alopecia

In klinisch onderzoek naar het gebruik van 5% imiquimod crème voor de behandeling van actinische keratose is een 0,4% (5/1214) frequentie van alopecia op de behandelplaats of omgeving aangetoond.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Systemische overdosering met imiquimod crème na lokale toediening is onwaarschijnlijk doordat het middel nauwelijks via de huid wordt opgenomen. Uit onderzoek bij konijnen is gebleken dat de dermale letale dosis imiquimod groter is dan 5 g/kg. Een aanhoudende overdosering met op de huid aangebrachte imiquimod crème kan leiden tot ernstige lokale huidreacties en kan het risico op systemische reacties vergroten.

Indien imiquimod crème per ongeluk oraal wordt ingenomen kunnen bij een dosis van 200 mg imiquimod, overeenkomend met de inhoud van meer dan 21 sachets Zyclara, symptomen ontstaan als misselijkheid, braken, hoofdpijn, spierpijn en koorts. De in klinisch opzicht ernstigste bijwerking, die is beschreven na meerdere orale doses van 200 mg of meer, is hypotensie die verdween na orale of intraveneuze toediening van vocht.

De behandeling van een overdosering dient te bestaan uit de behandeling van de klinische symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibiotica en chemotherapeutica voor lokaal gebruik, antiviraal middel, ATC-code: D06BB10

Farmacodynamische effecten Imiquimod verandert de immunologische reactie. Het is de belangrijkste component van de imidazoline familie. Bindingstudies onder verzadiging tonen aan dat op de immuuncellen die reageren, een membraanreceptor voor imiquimod aanwezig is; deze worden toll-like

receptor 7 en 8 genoemd. Imiquimod induceert de afgifte van interferon-alfa (IFN- α) en andere cytokinen uit een verscheidenheid aan menselijke en dierlijke cellen (bijv. uit humane monocytën/macrofagen en keratinocyten). Topicale *in vivo* toepassing van imiquimod crème op de huid van muizen resulteerde in een verhoogde concentratie van IFN en tumornecrosefactor (TNF) in vergelijking met de huid van onbehandelde muizen. Het panel van geïnduceerde cytokines varieert met de origine van het celweefsel. Daarnaast werd de release van cytokines geïnduceerd na toepassing op de huid en na orale toediening van imiquimod aan verschillende proefdieren en in onderzoek bij de mens. In diermodellen is imiquimod een effectief antiviraal middel en werkt als antitumormiddel voornamelijk door het induceren van afgifte van alfa-interferon en andere cytokines.

Verhogingen van systemische gehalten alfa-interferon en andere cytokines na lokale toediening van imiquimod werden ook gezien in gegevens bij de mens.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Zyclara werd onderzocht in twee dubbelblinde, gerandomiseerde, vehiculumgecontroleerde klinische studies. Patiënten hadden 5-20 typische zichtbare of voelbare AK laesies, in een gebied van meer dan 25 cm² in ofwel het gezicht of de kalende hoofdhuid. 319 personen met AK werden behandeld met maximaal 2 zakjes per dag Imiquimod 3,75% crème of een bijpassende vehiculumcrème voor twee behandelingscycli van twee weken gescheiden door een periode van 2 weken zonder behandeling. Voor de gecombineerde onderzoeken was de complete clearance rate van het volledige gezicht of de kalende hoofdhuid met Imiquimod 3,75% crème 35,6% (57/160 patiënten, CI 28,2%, 43,6%) en met het vehiculum 6,3% (10/159 patiënten, CI 3,1%, 11,3%) bij het bezoek 8 weken na de behandeling. Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten van 65 jaar of ouder en de jongere patiënten. Plaveiselcelcarcinoom (SCC) werd gemeld bij 1,3% (2/160) van de patiënten behandeld met Imiquimod 3,75%, bij 0,6% (1/159) behandeld met vehiculum. Dit verschil was niet statistisch significant.

In een follow-up studie, waarin patiënten waarbij de AK aanvankelijk was verdwenen met imiquimod 3,75% gedurende ten minste 14 maanden werden gevolgd zonder verdere AK-behandeling, toonde 40,5% van de patiënten volledige en aanhoudende klaring van het hele behandelgebied (volledige gezicht of hoofdhuid). Er zijn geen gegevens over imiquimod 3,75% over de lange termijnklaring daarna.

In twee gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label studies werden de langetermijneffecten van imiquimod 5% (en niet met dit 3,75% product) in vergelijking met plaatselijke toepassing van diclofenac (3% gel) onderzocht. In deze studies was de behandelde AK-zone gelokaliseerd op de kalende hoofdhuid of in het gezicht met een aaneengesloten oppervlak van circa 40 cm² en met een mediane hoeveelheid van 7 typisch klinische AK-laesies aan het begin van de studie. De behandeling in de studie werd toegepast zoals officieel aanbevolen wordt. Uit deze studies bleek dat imiquimod beter was in het voorkomen van de histologische progressie van AK-laesies tot in-situ of invasief plaveiselcelcarcinoom (SCC) dan lokaal diclofenac. Daarnaast ondersteunen deze studies het toepassen van maximaal twee additionele behandelingscycli met imiquimod wanneer de AK-laesies niet volledig zijn verdwenen of wanneer de AK-laesies opnieuw optraden na een succesvolle eerdere behandeling met imiquimod.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zyclara in alle subgroepen van pediatrische patiënten met actinische keratose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Bij de mens wordt minder dan 0,9% van een enkele, lokaal aangebrachte dosis radioactief gemerkt imiquimod via de huid geabsorbeerd.

Systemische blootstelling (percutane penetratie) werd berekend op basis van uit de urine en de feces teruggewonnen koolstof-14 van [¹⁴C] imiquimod.

Tijdens een farmacokinetische studie met Imiquimod 3,75% crème werd een lage systemische absorptie van imiquimod waargenomen in patiënten met AK na het aanbrengen van 2 zakjes eenmaal per dag (18,75 mg imiquimod / dag) gedurende maximaal drie weken op het hele gezicht en/of de hoofdhuid (ongeveer 200 cm²). Steady-state spiegels werden in 2 weken bereikt en tijd tot de maximale concentratie (T_{max}) varieerde tussen de 6 en 9 uur na de laatste toepassing.

Distributie

De gemiddelde maximale serum imiquimod concentratie aan het einde van de farmacokinetische studie was 0,323 ng /ml.

Biotransformatie

Oraal toegediende imiquimod wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd in twee belangrijke metabolieten.

Eliminatie

De kleine hoeveelheid van het geneesmiddel die in de systemische circulatie werd geabsorbeerd, werd direct uitgescheiden met de urine en feces in een gemiddelde verhouding van ongeveer 3 op 1. In de farmacokinetische studie werd de schijnbare halfwaardetijd volgend op lokale toediening van 3,75% imiquimod crème berekend als ongeveer 29 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, mutageniteit en teratogeniciteit.

In een vier maanden durend onderzoek naar toxische effecten op de huid bij ratten werd een significante afname van het lichaamsgewicht en toename van het gewicht van de milt waargenomen van 0,5 en 2,5 mg/kg; soortgelijke effecten werden niet waargenomen in een vier maanden durend huidonderzoek bij muizen. Lokale huidirritatie, met name bij hogere doseringen, werd bij beide diersoorten waargenomen.

Een onderzoek naar de carcinogeniciteit van dermale toediening op drie dagen per week gedurende 18 maanden bij de muis gaf geen inductie van tumoren op de plaats van applicatie. Alleen bij vrouwtjesmuizen was de incidentie van hepatocellulaire adenomen onder de behandelde proefdieren iets hoger dan onder de controledieren. De incidentie komt goed overeen met het spectrum van spontane tumoren zoals als bekend voorkomt bij muizen, afhankelijk van hun leeftijd. Daarom worden deze bevindingen als incidenteel beschouwd. Aangezien de systemische resorptie van imiquimod via de huid bij de mens zeer laag is, en het niet mutageen is, is het risico van systemische blootstelling bij de mens waarschijnlijk laag. Bovendien werden in een carcinogeniciteitsonderzoek naar orale toediening bij ratten gedurende 2 jaar op geen enkele plaats tumoren waargenomen.

Imiquimod crème werd bestudeerd in een foto-carcinogeniciteitsbioassay bij haarloze albinommuizen die blootgesteld waren aan nagebootste UV-zonnestrallen (UVR). De dieren kregen driemaal per week imiquimod crème toegediend en werden 40 weken lang 5 dagen per week bestraald. De muizen werden gehandhaafd voor nog eens 12 weken. Tumoren deden zich eerder en in een groter aantal voor bij de groep muizen die de vehiculum-crème toegediend kregen in vergelijking met de lage UVR-controlegroep. De significantie voor de mens is onbekend. De lokale toediening van imiquimod crème in welke dosering dan ook resulteerde niet in een vergroting van de tumor in vergelijking met de vehiculum-crème-groep.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Isostearinezuur
Benzylalcohol
cetylalcohol
Stearylalcohol
Zachte witte paraffine
Polysorbaat 60
Sorbitansteeraat
Glycerol
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Xanthaangom
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Eenmaal geopende sachets mogen niet opnieuw worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 14, 28 en 56 polyester/wit low density polyethyleen/aluminiumfolie sachets voor eenmalig gebruik, bevattende 250 mg imiquimod crème.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/783/001-003

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/08/2012
Datum van laatste verlenging: 22/03/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zyclara crème 3,75%
imiquimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 9,375 mg imiquimod in 250 mg crème (3,75%).
Elke gram crème bevat 37,5 mg imiquimod.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Isostearinezuur, benzylalcohol, cetylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polysorbaat 60, sorbitansteeraat, glycerol, methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), xanthaangom, gezuiverd water.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Crème
14 sachets
28 sachets
56 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor cutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Voor eenmalig gebruik.
Gooi na gebruik de crème die nog in de sachet overblijft weg.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zyclara

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE TENMINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

TEKST OP DE SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zyclara crème 3,75%
imiquimod
Voor cutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 mg crème

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zyclara 3,75% crème imiquimod

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zyclara 3,75% crème en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zyclara 3,75% crème en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zyclara 3,75% crème bevat de werkzame stof imiquimod, dit wijzigt de immuunrespons (om het menselijke immuunsysteem te stimuleren).

Dit geneesmiddel is voorgeschreven voor de behandeling van actinische keratose bij volwassenen.

Dit geneesmiddel stimuleert het afweersysteem van uw lichaam om natuurlijke stoffen aan te maken die uw actinische keratose helpen bestrijden.

Actinische keratosen zijn ruwe plekken op de huid van mensen die gedurende hun leven overmatig aan de zon zijn blootgesteld. Deze plekken kunnen de kleur van de huid hebben, maar ook grijs, roze, rood of bruin kan voorkomen. De plekken kunnen plat en schilferig zijn, of hoger liggend, ruw, hard en wratachtig zijn.

Dit geneesmiddel kan alleen worden gebruikt bij actinische keratosen op het gezicht of de hoofdhuid als uw arts heeft bepaald dat dit de meest geschikte behandeling voor u is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- wanneer u voorheen dit middel of andere vergelijkbare middelen in een andere concentratie heeft gebruikt.
- vertel het uw arts wanneer u een afweerstoornis heeft.
- vertel het uw arts wanneer u een orgaantransplantatie heeft gehad.
- als u een afwijkend bloedbeeld heeft.

Algemene aanwijzingen gedurende de behandeling

- Gebruik dit middel pas als het te behandelen gebied genezen is na een eerdere behandeling met geneesmiddelen of een chirurgische ingreep.
- Vermijd contact met de ogen, lippen en neusgaten. Bij contact per ongeluk, verwijder de crème door af te spoelen met water.
- Breng de crème alleen uitwendig aan (op de huid van uw gezicht of hoofd).
- Gebruik niet meer crème dan uw arts heeft aanbevolen.
- Bedek het behandelde gebied niet met pleisters of ander verband nadat u dit geneesmiddel heeft aangebracht.
- Wanneer het behandelde gebied u te veel last bezorgt, dan moet u de crème afwassen met milde zeep en water. Zodra het ongemak is verdwenen, kunt u de behandeling weer hervatten zoals voorgeschreven. De crème mag niet vaker dan 1 maal per dag worden aangebracht.
- Gebruik geen hoogtezons of zonnebanken, en vermijd blootstelling aan zonlicht zo veel mogelijk tijdens de behandeling met dit geneesmiddel. Als u overdag naar buiten gaat, gebruik dan zonnebrandcrème en draag beschermende kleding en een breedgerande hoed.

Plaatselijke huidreacties

Tijdens het gebruik van Zyclara kunt u plaatselijke huidreacties ervaren als gevolg van de manier waarop het middel op uw huid werkt. Deze reacties kunnen een teken zijn dat het geneesmiddel werkt zoals bedoeld is.

Tijdens het gebruik van Zyclara crème en totdat genezing is opgetreden, zal het te behandelen gebied er waarschijnlijk merkbaar anders uitzien dan de normale huid. Tevens bestaat de mogelijkheid dat bestaande ontstekingen tijdelijk verergeren.

Dit geneesmiddel kan ook griepachtige symptomen veroorzaken (waaronder vermoeidheid, misselijkheid, koorts, spier- en gewrichtspijn en rillingen) voor of tijdens het optreden van plaatselijke huidreacties.

Wanneer griepachtige symptomen of een ongemakkelijk gevoel, of ernstige lokale huidreacties optreden, kan een rustperiode van een aantal dagen genomen worden. U kunt de behandeling met imiquimodcrème weer starten nadat de huidreactie is afgenomen. De tweeweekse behandelcyclus mag echter niet verlengd worden als gevolg van gemiste doses of rustperiodes.

De intensiteit van de lokale huidreacties is meestal minder in de tweede cyclus dan in de eerste behandelcyclus met Zyclara.

De reactie op de behandeling kan pas afdoende worden beoordeeld zodra de plaatselijke huidreacties zijn verdwenen. U moet doorgaan met de behandeling zoals voorgeschreven.

Dit geneesmiddel kan actinische keratose die eerder niet werd gezien of gevoeld aan het licht brengen en behandelen, en deze kan later verdwijnen. U moet doorgaan met het aanbrengen gedurende de hele behandeltermijn, zelfs als alle actinische keratose lijkt te zijn verdwenen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten jonger dan 18 jaar niet zijn vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van imiquimod bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zyclara nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Wanneer u geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken en uw afweersysteem remmen, moet u dit aan uw arts vertellen voordat u begint met de behandeling.

Vermijd het gelijktijdig gebruik van Zyclara en een andere imiquimodcrème op hetzelfde behandelgebied

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts zal met u de risico's en voordelen van het gebruik van Zyclara tijdens de zwangerschap bespreken. Tijdens dierstudies zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten gezien tijdens de zwangerschap.

Het is niet bekend of imiquimod in de moedermelk terechtkomt. Gebruik Zyclara niet wanneer u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te gaan geven. Uw arts zal met u bespreken of u de borstvoeding moet stoppen of dat u moet stoppen met de Zyclarabehandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Zyclara crème bevat methylparahydroxybenzoaat, propylparahydroxybenzoaat, cetylalcohol, stearylalcohol en benzylalcohol

Methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216) kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd). Cetylalcohol en stearylalcohol kunnen plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

Dit middel bevat 5 mg benzylalcohol per zakje. Benzylalcohol kan allergische reacties en lichte plaatselijke irritatie veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van actinische keratose op het gezicht en de hoofdhuid.

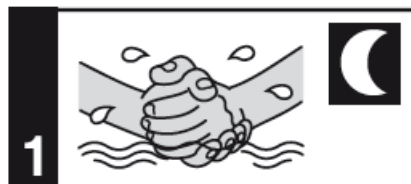
Dosering

Breng dit medicijn een keer per dag vlak voor het slapen gaan aan op het aangedane gebied.

De maximale dagelijkse dosering is 2 zakjes (500 mg = 2 zakjes van 250 mg per stuk).

Dit geneesmiddel mag niet worden aangebracht op gebieden die groter zijn dan het hele gezicht of de kalende hoofdhuid.

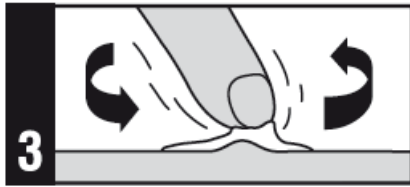
Wijze van toediening



1. Voordat u naar bed gaat, wast u uw handen en het te behandelen gebied met milde zeep en water. Droog uw handen grondig af en zorg ervoor dat het te behandelen gebied droog is.



2. Open een nieuw zakje Zyclara direct voor gebruik en knijp wat crème op uw vingertop. Per toediening mogen niet meer dan 2 zakjes worden gebruikt.



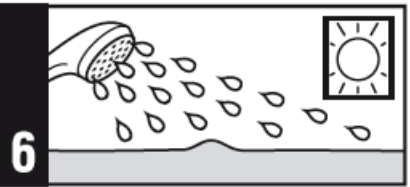
3. Wrijf een dun laagje Zyclara crème op het te behandelen gebied. Wrijf zachtjes totdat de crème is verdwenen. Vermijd contact met de ogen, lippen en neusgaten.



4. Gooi het geopende zakje na het aanbrengen van de crème weg en was uw handen goed met water en zeep.



5. Laat de Zyclara crème gedurende 8 uur op de huid zitten. Neem gedurende deze tijd geen bad of douche. Bedek het behandelde gebied niet met windsels of andere verbanden.



6. Was na 8 uur de huid waar de Zyclara crème op is aangebracht met milde zeep en water.

Behandelingsduur

De behandeling begint met dagelijks aanbrengen gedurende twee weken, dan een pauze van twee weken zonder aanbrengen, en eindigt dan met opnieuw dagelijks aanbrengen gedurende twee weken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel crème heeft aangebracht, was de overtollige crème dan af met milde zeep en water. Zodra de huidreactie is verdwenen, kunt u de behandeling hervatten volgens het aanbevolen schema. De crème mag niet meer dan eenmaal per dag worden aangebracht.

Als u dit geneesmiddel per ongeluk inslikt, dient u direct contact op te nemen met uw huisarts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis van Zyclara mist, wacht dan met aanbrengen tot de volgende nacht en ga verder met het normale schema. De crème mag niet meer dan eenmaal per dag worden aangebracht. Elke behandelingscyclus mag niet langer duren dan twee weken, zelfs als u doses heeft gemist.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Overleg met uw arts voordat u stopt met de behandeling met Zyclara.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Raadpleeg een arts meteen als een van deze ernstige bijwerkingen optreden bij het gebruik van dit geneesmiddel:

Ernstige huidreacties (met onbekende frequentie) met huidlaesies of vlekken op uw huid die beginnen als kleine rode gebieden en zich ontwikkelen tot mini-schietshijven, eventueel met symptomen als

jeuk, koorts, griepig gevoel, pijnlijke gewrichten, problemen met het gezichtsvermogen, brandende, pijnlijke of jeukende ogen en zweertjes in de mond. Als u hier last van heeft, stop dan met het gebruik van dit geneesmiddel en waarschuw uw arts.

Bij sommige mensen is een verlaging van de bloedplaatjes waargenomen (met onbekende frequentie). Dit kan u meer vatbaar maken voor infecties, u kunt sneller blauwe plekken krijgen of vermoeid worden. Als u een van deze symptomen bemerkt, raadpleeg dan uw arts.

Bij sommige patiënten met een afweerstoornis kan hun ziekte verergeren. Heeft u een afweerstoornis en gebruikt u Zyclara? Vertel het aan uw arts als er veranderingen zijn.

Als er pus is of een ander teken van een huidinfectie (met onbekende frequentie), bespreek dit dan met uw arts.

Veel van de bijwerkingen van dit geneesmiddel zijn het gevolg van de plaatselijke werking op uw huid. Plaatselijke huidreacties kunnen een teken zijn dat het geneesmiddel werkt zoals bedoeld is. Als uw huid slecht reageert of u heeft te veel last bij het gebruik van dit geneesmiddel, stop het aanbrengen van de crème dan en was het gebied met milde zeep en water. Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Hij/zij kan u adviseren om een paar dagen te stoppen met het aanbrengen van dit geneesmiddel (d.w.z. om een korte pauze in de behandeling in te lassen).

De volgende bijwerkingen van imiquimod zijn gemeld:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Roodheid van de huid, korstvorming, huidschilfers, afscheiding, droge huid, zwelling van de huid, huidzweren, en verminderde huidpigmentatie op de toedieningsplaats

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Verdere reacties op de toedieningsplaats bijv. ontsteking van de huid, jeuk, pijn, branderig gevoel, irritatie, en huiduitslag
- Gezwollen klieren
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Verlies van eetlust
- Misselijkheid
- Diarree
- Braken
- Griepachtige symptomen
- Koorts
- Pijn
- Spier- en gewrichtspijn
- Pijn op de borst
- Slapeloosheid
- Vermoeidheid
- Virale infectie (herpes simplex)
- Verhoging van het bloedsuikergehalte

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Veranderingen op de plaats van aanbrengen, bijvoorbeeld bloeden, kleine zwellingen in de huid, ontsteking, een prikkend/tintelend gevoel, een verhoogde gevoeligheid voor aanraking, littekens, gevoel van warmte, huidbeschadiging, blaren of puisten
- Zwakte
- Rillerigheid
- Gebrek aan energie (lethargie)
- Ongemak
- Zwelling van het gezicht
- Rugpijn
- Pijn in de ledematen

- Verstopte neus
- Keelpijn
- Irritatie van de ogen
- Zwelling van het ooglid
- Depressie
- Prikkelbaarheid
- Droge mond
- Buikpijn

Zelden (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Opflakkeren van auto-immuunziekten (een ziekte die het gevolg is van een abnormale immuunrespons is een auto-immuunziekte)
- Huidreacties op afstand van de toedieningsplaats

Frequentie niet bekend (frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

- Veranderingen van de huidskleur
Sommige patiënten hebben veranderingen van de huidskleur van het gebied waar Zyclara werd aangebracht ervaren. Hoewel deze veranderingen doorgaans, na verloop van tijd, verbeteren, kunnen ze bij sommige patiënten blijvend zijn.
- Haaruitval
Een klein aantal patiënten heeft last van haaruitval op de plaats van behandeling of het omgevende gebied.
- Toename van leverenzymen
Er zijn meldingen van toename van leverenzymen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Eenmaal geopende zakjes mogen niet opnieuw worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is imiquimod. Elk zakje bevat 9,375 mg imiquimod in 250 mg crème (100 mg crème bevat 3,75 mg imiquimod).

De andere stoffen in dit middel zijn isostearinezuur, benzylalcohol, cetylalcohol, stearylalcohol, zachte witte paraffine, polysorbaat 60, sorbitansteearaat, glycerol, methylparahydroxybenzoaat (E218),

propylparahydroxybenzoaat (E216), xanthaangom, gezuiverd water (zie tevens rubriek 2 “Zyclara crème bevat methylparahydroxybenzoaat, propylparahydroxybenzoaat, cetylalcohol, stearylalcohol en benzylalcohol”).

Hoe ziet Zyclara crème eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Elk zakje Zyclara crème 3,75% bevat 250 mg van een witte tot lichtgele crème met gelijkmatig uiterlijk.
- Elke doos bevat 14, 28 of 56 polyester/witte low density polyethyleen/aluminiumfolie zakjes voor eenmalig gebruik. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ireland

Fabrikant

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Duitsland

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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..
Evropská 2590/33C
Prague 6 160 00
Tel: +420 222 004 400

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

Viatri 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

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
Tel: +34 900 102 712

France

Viatri 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

Nederland

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

Norge

Viatri 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: +351 214 127 256

România

BGP PRODUCTS SRL
Reprezentanța Romania
Calea Floreasca nr. 169A
Floreasca Business Park
014459 București
Tel.: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Vaisalantie 2-8/Vaisalavägen 2-8
02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 720 9550

Italia

Mylan Italia Via
Vittor Pisani,
2020124 Milano
Tel: +39 0261246921

Κύπρος

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).