

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zyclara 3,75% creme

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada saqueta contém 9,375mg de imiquimod em 250 mg de creme (3,75%).

Cada grama de creme contém 37,5mg de imiquimod.

Excipientes com efeitos conhecidos:

Para-hidroxibenzoato de Metilo (E 218) 2,0mg/g de creme

Para-hidroxibenzoato de Propilo (E 216) 0,2mg/g de creme

Álcool cetílico 22,0mg/g de creme

Álcool estearílico 31,0mg/g de creme

Álcool benzílico 20,0mg/g de creme

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Creme

Creme branco a ligeiramente amarelo com aspeto uniforme.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Zyclara é indicado em adultos.

Zyclara está indicado no tratamento tópico de queratoses actínicas (QA) palpáveis ou visíveis, não hipertróficas, não hiperqueratóticas clinicamente típicas de toda a face ou couro cabeludo careca em adultos imunocompetentes quando outras opções tópicos de tratamento estão contra indicadas ou são menos apropriadas.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

Zyclara (por aplicação = até 2 carteiras, 250mg de imiquimod creme por carteira), deve ser aplicado uma vez ao dia à hora de deitar, na pele da zona afetada (área), em dois ciclos de tratamento de 2 semanas cada separados por um ciclo de 2 semanas sem tratamento ou como indicado pelo médico.

A área de tratamento é toda a face ou o couro cabeludo careca.

As reações cutâneas locais na área de tratamento são em parte antecipadas e frequentes devido ao seu modo de ação (ver secção 4.4). Pode ser feito um período de vários dias sem tratamento se necessário, devido ao desconforto ou gravidade das reações cutâneas locais no doente. Contudo, nenhum ciclo de 2 semanas de tratamento deve ser prolongado devido a doses em falta ou períodos de paragem.

Pode observar-se um aumento transitório de queratose actínica durante o tratamento devido aos efeitos do imiquimod na revelação e tratamento de lesões subclínicas. A resposta ao tratamento não pode ser corretamente avaliada até resolução das reações cutâneas locais. Os doentes devem continuar o tratamento como prescrito. O tratamento deve continuar até completar o ciclo mesmo se todas as queratoses actínicas parecerem ter desaparecido.

O resultado clínico da terapêutica tem de ser determinado após regeneração da pele tratada, aproximadamente 8 semanas após o fim do tratamento e em intervalos apropriados com base no julgamento clínico. Lesões que não respondem completamente ao tratamento, às 8 semanas após o segundo ciclo de tratamento, devem ser cuidadosamente avaliadas e deve ser considerado um ciclo adicional de tratamento de 2 semanas com Zyclara.

Recomenda-se uma terapêutica diferente se as lesões tratadas mostrarem uma resposta insuficiente ao Zyclara. As lesões de queratose actínica que ficaram limpas após dois ciclos de tratamento de 2 semanas com Zyclara e que subsequentemente recidivaram podem ser tratadas novamente com um ou dois ciclos adicionais de tratamento de 2 semanas com Zyclara seguidos de pelo menos 12 semanas de pausa.

#### *Compromisso hepático ou renal*

Os doentes com compromisso hepático ou renal não foram incluídos nos ensaios clínicos. Estes doentes devem ser monitorizados sob a supervisão apertada de um médico experiente.

#### Doentes pediátricos:

A segurança e eficácia de Imiquimod na queratose actínica em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Zyclara destina-se apenas a uso externo. O contacto com os olhos, lábios e narinas deve ser evitado.

A área de tratamento não deve ser coberta por ligaduras ou outro tipo de oclusão.

O prescriptor deve demonstrar a correta técnica de aplicação ao doente para maximizar os benefícios da terapêutica com Zyclara.

Zyclara deve ser aplicado uma vez ao dia antes da hora de deitar na pele da zona afetada (área) e permanecer na pele durante aproximadamente 8 horas. Durante este período, evitar duchas ou banhos. Antes de aplicar o creme, o doente deve lavar a área de tratamento com um sabão suave e água e deixar a área secar totalmente. Aplicar Zyclara numa camada fina em toda a área a tratar e espalhar até o creme desaparecer. Podem ser aplicadas até 2 saquetas de Zyclara na área de tratamento (toda a face ou couro cabeludo, mas não ambos) em cada aplicação diária. As carteiras parcialmente usadas devem ser eliminadas e não reutilizadas. Zyclara deve ser deixado na pele aproximadamente 8 horas. Após este período de tempo é essencial que o creme seja removido lavando a área e as mãos com um sabão suave e água.

As mãos devem ser cuidadosamente lavadas antes e após a aplicação do creme.

#### Doses em falta:

No caso de ter falhado uma aplicação, o doente deve esperar até à próxima noite para aplicar Zyclara e depois continuar de acordo com o esquema habitual. O creme não deve ser aplicado mais do que uma vez ao dia. Cada ciclo de tratamento não deve ser superior a 2 semanas devido a doses em falta ou períodos de paragem.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Instruções gerais de tratamento

Lesões clinicamente atípicas de QA ou suspeitas de malignidade devem ser sujeitas a biopsia para determinar o tratamento apropriado.

Evitar o contacto com os olhos, lábios e narinas uma vez que o imiquimod não foi avaliado para o tratamento de queratoses actínicas nas pálpebras, dentro das narinas ou ouvidos, ou na zona dos lábios dentro da área vermelha.

A terapêutica com imiquimod não é recomendada até a pele ter cicatrizado após qualquer tratamento prévio com medicamentos ou cirúrgico. A aplicação em pele não cicatrizada pode aumentar a absorção sistémica de imiquimod conduzindo a um maior risco de acontecimentos adversos (ver secção 4.8 e 4.9).

Devido a preocupações sobre a suscetibilidade à exposição ao sol, os doentes devem ser encorajados a utilizar um protetor solar e devem minimizar ou evitar a exposição ao sol ou a solários (camas solários ou tratamento UVA/B) enquanto estão a utilizar Zyclara. A superfície da pele tratada deve ser protegida da exposição ao sol.

Imiquimod não é recomendado no tratamento de lesões de QA com hiperqueratose ou hipertrofia marcadas como observado nos crescimentos ceratóticos da pele.

#### Reações locais da pele:

Durante a terapêutica e até cicatrização, a pele afetada apresenta-se notavelmente diferente da pele normal. As reações locais da pele são frequentes, mas estas reações diminuem em geral de intensidade durante o tratamento ou desaparecem após cessar a aplicação do creme imiquimod. Raramente, após apenas algumas aplicações de imiquimod creme, ocorrem reações inflamatórias locais intensas incluindo exsudação ou erosão.

Há uma associação entre a taxa de depuração total e a intensidade das reações cutâneas (ex: eritema). Estas reações locais da pele podem estar relacionadas com a estimulação local da resposta imunitária. Além disso, o imiquimod tem um potencial de exacerbação das condições inflamatórias da pele. Se necessário, devido ao desconforto ou intensidade das reações cutâneas locais no doente, pode fazer-se um período de paragem durante vários dias. O tratamento com imiquimod creme pode ser reintroduzido após a reação da pele ter sido moderada. A intensidade das reações locais da pele tende a ser menor no segundo ciclo comparativamente ao primeiro ciclo de tratamento com Zyclara.

#### Reações sistémicas:

Sinais sistémicos tipo gripe podem acompanhar ou mesmo preceder reações locais intensas da pele e podem incluir fadiga, náuseas, febre, mialgias, artralguas e arrepios. A interrupção da dose ou um ajustamento da dose deve ser considerado (ver secção 4.8).

Doentes com reservas hematológicas reduzidas devem ser monitorizados sob a supervisão apertada de um médico experiente (ver secção 4.8).

#### Populações especiais

Doentes com compromisso cardíaco, hepático ou renal não foram incluídos nos ensaios clínicos. Estes doentes devem ser monitorizados sob a supervisão apertada de um médico experiente.

#### Utilização em doentes imunocomprometidos e/ou em doentes com condições auto-imunes:

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de Zyclara em doentes imunocomprometidos (ex: doentes com transplante de órgãos) e/ou doentes com condições auto-imunes. Portanto, imiquimod creme deve ser usado com precaução nestes doentes (ver secção 4.5). Deve ser tido em consideração o equilíbrio entre o benefício do tratamento com imiquimod nestes doentes com risco associado à possibilidade de rejeição do órgão transplantado ou doença transplante-versus-hospedeiro ou à possibilidade de agravamento da sua condição auto-imune.

#### Reintrodução do tratamento:

Informação sobre a reintrodução do tratamento das lesões de queratose actínica que ficaram limpas após dois ciclos de tratamento de 2 semanas com Zyclara e que subsequentemente recidivaram é dada na secção 4.2 e 5.1.

Excipientes:

O álcool estearílico e álcool cetílico podem causar reações locais na pele (ex: dermatite de contacto). O álcool benzílico pode causar reações alérgicas e irritação local ligeira. O metil parahidroxibenzoato (E 218) e propil parahidroxibenzoato (E 216) podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados quaisquer estudos de interação. Isto inclui estudos com medicamentos imunossuppressores. Interações com medicamentos sistémicos são limitadas devido à absorção percutânea reduzida do imiquimod creme.

O Imiquimod creme deve ser utilizado com precaução em doentes que estão a tomar medicamentos imunossuppressores, devido às suas propriedades imunoestimulantes (ver secção 4.4).

A utilização concomitante de Zyclara e quaisquer outros cremes com Imiquimod na mesma área de tratamento deve ser evitada uma vez que contém a mesma substância ativa (imiquimod) e pode aumentar o risco e a gravidade de reações locais da pele.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez:

No que respeita ao imiquimod, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver 5.3). Este medicamento só deve ser receitado a mulheres grávidas com muita precaução. Zyclara só deve ser utilizado durante a gravidez de o potencial benefício justificar o risco para o feto.

##### Aleitamento:

Desconhece-se se imiquimod/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Zyclara tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade:

Não existem dados clínicos relevantes. O potencial risco para os humanos é desconhecido.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Zyclara sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança:

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao Zyclara ou veículo de 319 doentes envolvidos em dois ensaios clínicos em dupla ocultação. Os indivíduos aplicaram até duas carteiras de Zyclara 3,75% creme ou veículo, diariamente na pele da área afetada (face inteira ou couro cabeludo careca, mas não em ambos) durante dois ciclos de 2 semanas de tratamento separados por um ciclo de 2 semanas sem tratamento.

Em ensaios clínicos a maior parte dos doentes (159/160) que utilizaram Zyclara no tratamento da QA experimentaram reações locais da pele (mais frequentemente eritema, crosta e esfoliação/secura no local de aplicação) no local de aplicação. Contudo, apenas 11% (17/160) dos doentes nos estudos clínicos com Zyclara necessitaram de períodos de interrupção devido a reações no local de aplicação.

Algumas reações adversas sistêmicas, incluindo cefaleias 6% (10/160), fadiga 4% (7/160), foram notificadas pelos doentes tratados com Zyclara nos ensaios clínicos.

Formato tabelar das reações adversas:

Os dados presentes no quadro abaixo, refletem:

- exposição ao Zyclara ou veículo nos estudos acima referidos (frequências muito frequentes a pouco frequentes e maior frequência após o veículo).

- experiência com imiquimod creme 5%

As frequências são definidas como

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ );

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

Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );

Raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ );

Muito raras ( $< 1/10000$ )

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Frequentes Pouco frequentes  Frequência desconhecida	Herpes simplex Infeções Pústulas Infeção da pele
<b>Doenças do sangue e sistema linfático</b>	Frequentes Frequência desconhecida	Linfadenopatia Diminuição da hemoglobina Diminuição das células sanguíneas brancas Diminuição da contagem de neutrófilos Diminuição da contagem de plaquetas
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Raras	Exacerbação das condições autoimunes
<b>Alterações no metabolismo e nutrição</b>	Frequentes	Anorexia Aumento da glucose no sangue
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Frequentes Pouco frequentes	Insónia Depressão Irritabilidade
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Frequentes	Cefaleias Tonturas
<b>Afeções oculares</b>	Pouco frequentes	Irritação conjuntival Edema da pálpebra
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Pouco frequentes	Congestão nasal Dor faringo laríngea
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Frequência desconhecida	Aumento das enzimas hepáticas
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Frequentes  Pouco frequentes	Náuseas Diarreia Vômitos Boca seca Dor abdominal
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Muito frequentes	Eritema Crosta Esfoliação da pele Edema da pele

	Frequentes Pouco frequentes Raras Frequência desconhecida	Úlcera da pele Hipopigmentação da pele Dermatite Edema da face Reações dermatológicas remotas no local Alopécia Eritema multiforme Síndrome de Stevens Johnson Lupus eritematoso cutâneo Hiperpigmentação da pele
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Frequentes Pouco frequentes	Mialgia Artralgia Dor nas costas Dor nas extremidades
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito frequentes  Frequentes          Pouco frequentes	Eritema no local de aplicação Croscas no local de aplicação Esfoliação no local de aplicação Secura no local de aplicação Edema no local de aplicação Úlcera no local de aplicação Descarga no local de aplicação Reação no local de aplicação Prurido no local de aplicação Dor no local de aplicação Inchaço no local de aplicação Queimadura no local de aplicação Irritação no local de aplicação Erupção cutânea no local de aplicação Fadiga Pirexia Doença tipo gripe Dor Dor no peito Dermatite no local de aplicação Hemorragia no local de aplicação Pápulas no local de aplicação Parestesias no local de aplicação Hiperestésias no local de aplicação Inflamação no local de aplicação Escara no local de aplicação Pele afetada no local de aplicação Vesículas no local de aplicação Aquecimento no local de aplicação Astenia Arrepios Letargia Desconforto Inflamação

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Alterações no sistema sanguíneo

Reduções da hemoglobina, contagem dos glóbulos brancos, neutrófilos absolutos e plaquetas foram observadas nos estudos clínicos de utilização do imiquimod 5% creme. Estas reduções não são consideradas clinicamente significativas em doentes com reservas hematológicas normais. Doentes com

reservas hematológicas reduzidas não foram estudados nos ensaios clínicos. Reduções nos parâmetros hematológicos que necessitaram de intervenção clínica foram reportadas na experiência pós-comercialização.

#### Infeções na pele

Foram observadas infeções cutâneas durante o tratamento com imiquimod. Embora não tenham resultado sequelas graves, a possibilidade de infeção em pele lesada deve sempre ser considerada.

#### Hipopigmentação e hiperpigmentação

Foram recebidos relatórios de hiperpigmentação e hipopigmentação localizadas após a utilização de imiquimod 5% creme. Os resultados posteriores sugerem que estas alterações na coloração da pele podem ser permanentes nalguns doentes.

#### Reações dermatológicas remotas no local de aplicação

Foram notificados casos raros de reações dermatológicas remotas no local de aplicação, incluindo eritema multiforme, nos ensaios clínicos com imiquimod creme 5%.

#### Alopecia

Estudos clínicos para investigar o uso de imiquimod 5% creme no tratamento de queratoses actínicas, detetaram uma frequência de 0,4% (5/1214) de alopecia no local de aplicação ou área circundante.

#### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício risco. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Quando aplicado topicamente, é muito improvável que ocorra uma sobredosagem sistémica com imiquimod creme, uma vez que a absorção percutânea é mínima. Estudos em coelhos revelaram uma dose letal dérmica superior a 5g/Kg. Uma sobredosagem tópica persistente com imiquimod creme poderá resultar em reações locais graves na pele e podem aumentar o risco de reações sistémicas.

Após ingestão acidental de uma dose única de 200 mg de imiquimod, que corresponde ao conteúdo de cerca de 21 saquetas de Zyclara, podem ocorrer náuseas, vômitos, cefaleias, mialgias e febre. A reação adversa mais grave até hoje notificada após doses múltiplas  $\geq 200$  mg foi hipotensão, a qual foi tratada com a administração intravenosa ou oral de líquidos.

O tratamento da sobredosagem deve consistir no tratamento de sintomas clínicos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico, antivirais  
Código ATC: D06BB10.

#### Efeitos farmacodinâmicos:

O imiquimod é um modificador da resposta imunitária. É o composto líder da família das imidazolininas. Os estudos das ligações de saturação sugerem que existem recetores de membrana para o imiquimod nas células imunitárias em que se observa uma resposta. Estes são denominados recetores tipo sinos 7 e 8. O imiquimod induz a libertação de alfa interferão (IFN- $\alpha$ ) e outras citoquinas numa variedade de células humanas e animais (ex: dos monócitos/macrófagos e queratinócitos humanos). A aplicação tópica *in vivo* de imiquimod creme na pele de ratinhos resultou num aumento das concentrações de IFN



e do fator de necrose tumoral (TNF) comparado com pele não tratada no ratinho. O pannel de citocinas induzidas varia com as células tecidulares de origem. Além disso, a libertação de citocinas foi induzida após aplicação dérmica e administração oral de imiquimod a vários animais de laboratório e em estudos em humanos. Nos modelos animais o imiquimod é eficaz frente a infeções virais e atua como agente anti tumoral principalmente por indução da libertação de alfa interferão e outras citocinas.

Foram também observados nos resultados em humanos, aumentos dos níveis de alfa interferão e outras citocinas após aplicação tópica de imiquimod.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Zyclara, foi estudada em dois estudos, aleatórios, controlados com veículo em dupla ocultação. Os doentes apresentavam 5 – 20 lesões de QA típicas visíveis ou palpáveis numa área que excedia os 25cm<sup>2</sup> na face ou couro cabeludo careca. 319 indivíduos com QA foram tratados com uma quantidade até 2 carteiras uma vez ao dia de imiquimod 3,75% creme, ou creme veículo, durante dois ciclos de tratamento de 2 semanas separados por um ciclo de 2 semanas sem tratamento. Para os estudos combinados a taxa de clearance total de toda a face ou couro cabeludo careca foi de 35,6% (57/160 doentes, CI 28,2%, 43,6%) para o imiquimod creme 3,75% e 6,3% (10/159 doentes, CI 3,1%, 11,3%) para o veículo, na consulta 8 semanas após o tratamento. Não se observaram diferenças na segurança ou eficácia entre os doentes com 65 anos e mais velhos comparativamente com os doentes mais jovens. Foi reportado Carcinoma de Células Escamosas (CCE) em 1,3% (2/160) dos doentes tratados com imiquimod e em 0,6% (1/159) dos doentes tratados com veículo. Esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Num estudo de seguimento, os doentes foram inicialmente tratados com imiquimod creme 3,75%, e seguidos durante pelo menos 14 meses sem outro tratamento para a QA. 40,5% dos doentes apresentou uma clearance completa prolongada em toda a área tratada (a face toda ou o couro cabeludo). Não existem dados da clearance a longo prazo para além destes.

Dois estudos controlados com placebo, abertos aleatorizados, investigaram os efeitos do imiquimod 5% a longo prazo (e não com este medicamento a 3,75%) em comparação com diclofenac (3% gel) tópico. Nestes estudos, o campo de QA tratado localizou-se no couro cabeludo calvo ou face numa área contínua de cerca de 40cm<sup>2</sup> e apresentavam no início um número médio de 7 lesões clinicamente típicas de QA. Os tratamentos do estudo foram dados como oficialmente recomendados. Estes estudos mostraram que o imiquimod foi melhor do que o diclofenac tópico na prevenção da progressão histológica das lesões de QA para carcinoma invasivo de células escamosas (CCE) in-situ. Além disso, estes estudos suportaram a utilização de até dois ciclos de tratamentos adicionais com imiquimod, quando as lesões de QA não estavam completamente limpas ou se as lesões de QA recidivaram após um tratamento inicial com imiquimod com sucesso.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zyclara em todos os subgrupos da população pediátrica em queratose actínica (ver secção 4.2 para informação sobre uso pediátrico).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Menos de 0,9% de uma dose única, topicamente aplicada, de imiquimod marcado radioativamente, foi absorvida através da pele humana.

A exposição sistémica (penetração percutânea) foi calculada a partir da recuperação de carbono-14 do [<sup>14</sup>C] imiquimod na urina e fezes.

Durante um estudo farmacocinético com imiquimod 3,75% creme, após aplicação de 2 carteiras uma vez ao dia (18,75mg de imiquimod/dia) durante um período até três semanas na face inteira e/ou couro cabeludo (aproximadamente 200cm<sup>2</sup>), foi observada baixa absorção sistémica do imiquimod em doentes com QA. Os níveis no estado de equilíbrio foram alcançados em 2 semanas e o tempo necessário para obter concentrações máximas (T<sub>max</sub>) situou-se entre 6 e 9 horas após a última aplicação.

### Distribuição

O pico de concentração sérico médio do Imiquimod no final do estudo de farmacocinética foi de 0,323ng/ml.

### Biotransformação

O imiquimod administrado oralmente é rápida e extensivamente metabolizado em dois metabolitos.

### Eliminação

Uma pequena quantidade de medicamento absorvido na circulação sistémica foi prontamente excretado através da via urinária e fecal a uma taxa média de aproximadamente 3 para 1.

A semivida aparente após doses tópicas de imiquimod creme 3,75% no estudo de farmacocinética foi calculada como sendo aproximadamente 29 horas.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia, de mutagenicidade e teratogenicidade.

Num estudo de toxicidade dérmica realizado em ratos, com a duração de quatro meses, observaram-se diminuições significativas do peso corporal e aumentos do peso do baço com as doses de 0,5 e 2,5 mg/kg; num estudo dérmico com a duração de quatro meses realizado em murganhos, não foram observados efeitos semelhantes. Observou-se, em ambas as espécies, uma irritação dérmica local, especialmente com as doses mais elevadas.

Um estudo de carcinogenicidade de 18 meses, no ratinho, mediante administração dérmica durante três dias por semana, não induziu tumores na zona de aplicação. No entanto, a incidência de tumores hepatocelulares entre os animais tratados era superior aos dos controlos. Desconhece-se o mecanismo que origina este resultado, mas como o Imiquimod possui uma reduzida absorção sistémica pela pele humana, e não é mutagénico, qualquer risco para o ser humano atribuível a exposição sistémica será, provavelmente, reduzido. Além disso, não se observaram tumores em qualquer zona, num estudo de carcinogenicidade oral de dois anos em ratos.

Imiquimod creme foi avaliado num bioensaio de fotocarcinogenicidade em ratinhos albinos rapados, expostos a simulação de radiação solar ultravioleta (UVR). Os animais receberam imiquimod creme 3 vezes por semana e foram irradiados 5 dias por semana, durante 40 semanas. Os ratinhos foram conservados durante mais 12 semanas, num total de 52 semanas. Os tumores ocorreram mais cedo e em maior número no grupo de ratinhos que receberam o creme veículo, em comparação com o grupo de controlo em baixa UVR. Desconhece-se a importância desta observação no ser humano. A administração tópica de imiquimod creme não resultou no aumento do tumor em qualquer dose, comparativamente com o grupo sob creme veículo.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Ácido Isoesteárico

Álcool Benzílico

Álcool Cetílico

Álcool Estearílico

Vaselina Branca

Polissorbato 60

Estearato de Sorbitano

Glicerol

Para-hidroxibenzoato de Metilo (E 218)

Para-hidroxibenzoato de Propilo (E 216)  
Goma Xantana  
Água Purificada

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

## **6.3 Prazo de validade**

18 meses.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.  
As saquetas não devem ser reutilizadas após a sua abertura.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagens com 14, 28 e 56 saquetas de alumínio/poliéster/ polietileno branco de baixa densidade em doses unitárias, contendo 250 mg de imiquimod creme.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.  
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/783/001-003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 23/08/2012  
Data da última renovação: 22/03/2017

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação detalhada sobre este medicamento está disponível no site da Agência Europeia do Medicamento.  
<http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Germany

MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg  
Germany

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia do Medicamento;
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zyclara 3,75% creme  
imiquimod

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada carteira contém 9,375 mg de imiquimod em 250 mg de creme (3,75%)  
Cada grama de creme contém 37,5 mg de imiquimod.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido isoesteárico, álcool benzílico, álcool cetílico, álcool estearílico, vaselina branca, polissorbato 60, estearato de sorbitano, glicerol, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216), goma xantana, água purificada.

Leia o folheto informativo antes de utilizar.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Creme  
14 saquetas  
28 saquetas  
56 saquetas

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Para uso cutâneo.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para utilização única. Inutilize todo o creme remanescente no interior da carteira após cada utilização.

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zyclara

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**TEXTO DA SAQUETA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Zyclara 3,75% creme  
imiquimod  
Para uso cutâneo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

250 mg

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Zyclara 3,75% creme imiquimod

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Zyclara e para que é utilizado
2. O que precisa saber antes de utilizar Zyclara
3. Como utilizar Zyclara
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zyclara
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Zyclara e para que é utilizado**

Zyclara 3,75% creme contém a substância ativa imiquimod, que é um modificador da resposta imunitária (para estimular o sistema **imunológico** humano).

Este medicamento é prescrito para o tratamento da queratose actínica em adultos.

Este medicamento estimula o sistema imunitário do seu organismo a produzir substâncias naturais que ajudam a combater a queratose actínica.

As queratoses actínicas aparecem como áreas rugosas da pele encontradas em pessoas que foram expostas durante muito tempo ao sol ao longo das suas vidas. Algumas são da cor da pele, outras são acinzentadas, rosas, vermelhas ou castanhas. Elas podem ser planas e escamosas, ou com relevo, rugosas, duras e verrugosas.

Este medicamento só deve ser utilizado no tratamento de queratoses actínicas na face e couro cabeludo, se o seu médico decidiu que é o tratamento mais apropriado para si.

#### **2. O que precisa saber antes de usar Zyclara**

##### **Não utilize Zyclara**

- se tem alergia ao imiquimod ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Zyclara:

- Se tiver utilizado anteriormente este medicamento ou outras preparações semelhantes numa concentração diferente.
- Se tiver doenças autoimunes.
- Se tiver tido um transplante de órgão.
- Se tiver uma contagem de glóbulos sanguíneos anormal.

#### Instruções gerais durante o tratamento

- Se foi submetido recentemente a uma intervenção cirúrgica ou tratamento medicamentoso, aguarde até a área tratada ter cicatrizado antes de utilizar este medicamento.
- Evite o contacto com os olhos, com os lábios e com a mucosa nasal. Em caso de contacto acidental, lave bem a área afetada com água, para remover o creme.
- Utilize o creme apenas externamente (na pele da face ou couro cabeludo)
- Não utilize uma quantidade de creme superior à recomendada pelo seu médico.
- Não tape a área tratada com ligaduras ou outros pensos após ter aplicado este medicamento.
- Se a área tratada causar muito incómodo, deve lavar o local onde aplicou o creme com um sabonete suave e água. Logo que o problema tenha desaparecido pode voltar a aplicar o creme.
- Não utilize lâmpadas ou camas bronzeadoras e evite o máximo possível a exposição ao sol durante o tratamento com este medicamento. Se sair durante o dia use um protetor solar, vista roupa protetora e ponha um chapéu de abas largas.

#### Reações locais da pele

Enquanto utiliza Zyclara pode ter reações locais na pele devido à forma como este atua. Estas reações podem ser um sinal de que o medicamento está a funcionar como pretendido.

Enquanto utiliza Zyclara e até cicatrização, a área tratada aparece notoriamente diferente da pele normal. Há também a possibilidade da inflamação existente se agravar temporariamente.

Este medicamento pode também causar sintomas tipo gripe (incluindo cansaço, náuseas, febre, dor muscular e nas articulações e calafrios) antes e durante a ocorrência de reações locais na pele.

Se surgirem sintomas gripais ou sensação de desconforto ou reações cutâneas locais intensas, pode ser feito um período de vários dias sem tratamento. Pode reintroduzir o tratamento com imiquimod creme após a reação da pele ter sido moderada. No entanto, nenhum ciclo de 2 semanas de tratamento deve ser prolongado devido a doses em falta ou períodos de paragem.

A intensidade das reações cutâneas locais tende a ser menor no segundo ciclo do que no primeiro ciclo de tratamento com Zyclara.

A resposta ao tratamento não pode ser adequadamente avaliada até resolução das reações locais da pele. Deve continuar o tratamento como prescrito.

Este medicamento pode revelar e tratar queratoses actínicas que não estavam visíveis e que não se sentiam antes. Deve continuar a aplicar o tratamento completo mesmo que todas as queratoses actínicas pareçam ter desaparecido.

#### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser aplicado a crianças com menos de 18 anos, uma vez que o perfil de segurança e eficácia não está estabelecido abaixo desta idade. Não existem dados disponíveis da utilização de imiquimod em crianças e adolescentes.

#### **Outros medicamentos e Zyclara**

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar, tomou recentemente ou ser vier a tomar qualquer outro medicamento.

Se receber medicamentos imunossupressores que inibam o sistema imunitário, informe o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Evite o uso concomitante de Zyclara e de qualquer outro creme imiquimod na mesma área de tratamento.

### **Gravidez e amamentação:**

Se estiver grávida ou a amamentar, se pensar que está grávida ou estiver a pensar engravidar, informe o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

O seu médico irá discutir os riscos e os benefícios da utilização de Zyclara durante a gravidez. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos na gravidez.

Desconhece-se se imiquimod são excretados no leite humano. Não deve usar Zyclara se estiver a amamentar ou planeia amamentar. O seu médico irá discutir consigo se deve descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com Zyclara.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

### **Zyclara contém metil parahidroxibenzoato, propil parahidroxibenzoato, álcool cetílico e álcool estearílico e álcool benzílico.**

O metil parahidroxibenzoato (E 218) e o propil parahidroxibenzoato (E 216) podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

O álcool cetílico e álcool estearílico podem causar reações locais na pele (ex: dermatite de contacto) Este medicamento contém 5mg de álcool benzílico em cada saqueta. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas e irritação local ligeira.

## **3. Como utilizar Zyclara**

Utilize este medicamento sempre de acordo com as instruções do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não utilize este medicamento até o seu médico lhe mostrar a forma correta de o utilizar.

Este medicamento só deve ser utilizado nas queratoses actínicas da face e couro cabeludo.

### **Zyclara Creme Instruções de Aplicação**


#### Posologia

Aplicar este medicamento na área afetada uma vez ao dia imediatamente antes de se deitar.

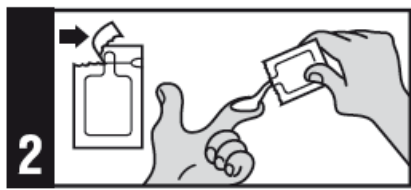
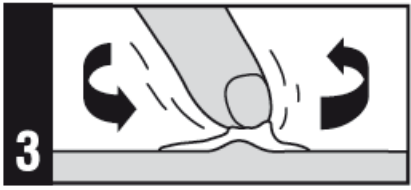


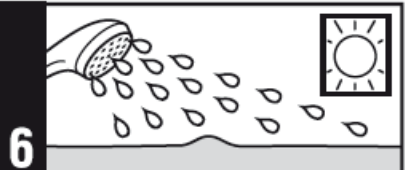
A dose diária máxima são 2 saquetas (500mg = 2 carteiras de 250mg cada).

Este medicamento não deve ser aplicado em áreas maiores do que a área total da face **ou** do couro cabeludo careca.

#### Modo de administração

	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Antes de ir para a cama, lave as mãos e a área a tratar com sabão suave e água. Seque cuidadosamente as mãos e deixe secar a área a tratar.</li></ol>
---	--



		<p>2. Abra uma saqueta de Zyclara e esprema o creme para a ponta do dedo. Não devem ser utilizadas mais de 2 saquetas por aplicação.</p>
		<p>3. Aplique uma camada fina de Zyclara na zona afetada. Espalhe cuidadosamente até o creme desaparecer. Evite o contacto com os olhos, lábios e narinas.</p>
		<p>4. Após aplicação do creme, deite fora a saqueta aberta e lave as mãos com sabão suave e água.</p>
		<p>5. Deixe Zyclara atuar na pele durante 8 horas. Não molhe esta área durante este período de tempo. Não cubra a área tratada com ligaduras ou outro tipo de cobertura.</p>
		<p>6. Após cerca de 8 horas, lave a área onde Zyclara foi aplicado com um sabonete suave e água.</p>

#### Duração do tratamento:

O tratamento inicia-se com uma aplicação por dia durante duas semanas, seguido de um intervalo sem tratamento durante duas semanas e seguidamente por uma aplicação por dia novamente durante duas semanas.

#### **Se utilizar mais Zyclara do que deveria:**

Se aplicou demasiado creme, lave o excesso com um sabonete suave e água.

Quando qualquer reação cutânea tiver desaparecido deve continuar com o tratamento de acordo com o esquema recomendado. O creme não deve ser aplicado mais de uma vez ao dia.

Se engolir acidentalmente este medicamento, por favor contacte imediatamente o seu médico.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Zyclara:**

No caso de ter esquecido de uma dose de Zyclara, espere até à noite seguinte para aplicar e depois continue de acordo com o esquema regular. O creme não deve ser aplicado mais de uma vez por dia. Cada ciclo de tratamento não deve ter uma duração superior a duas semanas, mesmo que se tenha esquecido de alguma dose.

#### **Se parar de utilizar Zyclara**

Fale com o seu médico antes de parar o tratamento com Zyclara.  
Se tiver mais alguma dúvida sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Possíveis efeitos indesejáveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Consulte o seu médico de imediato se surgir algum destes efeitos adversos graves com este medicamento:

Reações cutâneas graves (frequência desconhecida) com lesões na pele ou manchas que começam por pequenas áreas vermelhas e progridem para pequenos alvos, possivelmente com sintomas como comichão, febre, mau estar geral, articulações dolorosas, problemas de visão, queimadura, dor ou comichão nos olhos e cantos da boca. Se tiver estes sintomas pare de utilizar este medicamento e informe de imediato o seu médico.

Nalguns indivíduos pode observar-se uma diminuição nas contagens sanguíneas (frequência desconhecida). Isto pode torná-lo mais suscetível a infeções, ter nódoas negras com mais facilidade ou causar cansaço. Se notar qualquer destes sintomas, informe o seu médico.

Alguns doentes que têm doenças autoimunes podem piorar a sua condição. Se notar qualquer alteração durante o tratamento com Zyclara, informe o seu médico.

Se aparecer pus ou outro sinal de infeção da pele (frequência desconhecida), fale com o seu médico.

Muitos efeitos indesejáveis deste medicamento são devidos a reações locais na sua pele. Reações cutâneas locais pode ser um sinal de que o medicamento está a atuar como se pretende. Se a sua pele reage mal ou se se tornar demasiado desconfortável quando utiliza este medicamento, pare de aplicar o creme e lave a área com um sabonete suave e água. Seguidamente contacte o seu médico ou farmacêutico. Ele pode aconselhá-lo a parar com a aplicação deste medicamento durante alguns dias (ter um pequeno descanso no tratamento).

Foram comunicados os seguintes efeitos adversos com o imiquimod:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- vermelhidão da pele, crostas, escamas, **supuração**, pele seca, inchada, com feridas e pigmentação reduzida no local de aplicação.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Outras reações no local de aplicação, ex: pele inflamada, comichão, dor, queimadura, irritação e erupção na pele.

- Glândulas inchadas

- Dores de cabeça

- Tonturas

- Perda de apetite

- Náuseas

- Diarreia

- Vômitos

- Sintomas do tipo gripe

- Febre

- Dor

- Dor nos músculos e articulações

- Dor no peito
- Insônia
- Cansaço
- Infecção viral (herpes simplex)
- Aumento da glucose no sangue

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Alterações no local de aplicação, ex: hemorragia, pequenas áreas inchadas na pele, inflamação, picadas, aumento da sensibilidade ao tato, sensação de calor, pele rachada, bolhas ou pústulas
- Fraqueza
- Arrepios
- Falta de energia (letargia)
- Desconforto
- Inchaço da face
- Dor nas costas
- Dor nos membros
- Nariz obstruído
- Dor de garganta
- Irritação nos olhos
- Inchaço nas pálpebras
- Depressão
- Irritabilidade
- Boca seca
- Dor abdominal

**Raros** (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Aumento das condições autoimunes (uma doença que resulta numa resposta imunológica anormal é uma doença autoimune)
- Reações cutâneas remotas no local de aplicação

**Frequência desconhecida** (frequência que não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Alterações da cor da pele
- Alguns doentes tiveram alterações na cor da pele nas áreas onde foi aplicado Zyclara. Embora estas alterações tendam a melhorar com o tempo, nalguns doentes podem ficar permanentes.
- Perda de cabelo

Um pequeno número de doentes teve perda de cabelo na zona tratada ou na zona circundante.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Zyclara**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem e no rótulo após EXP.

A data de validade refere-se ao último dia do mês.

Não conservar acima de 25°C.

As saquetas não devem ser reutilizadas após a sua abertura

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger

o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Zyclara**

- A substância ativa é o imiquimod. Cada saqueta contém 9,375 mg de imiquimod em 250mg de creme (100 mg de creme contém 3,75 mg de imiquimod).
- Os outros componentes são ácido isoesteárico, álcool benzílico, álcool cetílico, álcool estearílico, vaselina branca, polissorbato 60, estearato de sorbitano, glicerol, para-hidroxibenzoato de metilo (E 218), para-hidroxibenzoato de propilo (E 216), goma xantana, água purificada (ver também secção 2. "Zyclara contém metil parahidroxibenzoato, propil parahidroxibenzoato, álcool cetílico, álcool estearílico e álcool benzílico").

### **Qual o aspeto de Zyclara e conteúdo da embalagem**

- Cada saqueta de Zyclara 3,75% creme contém 250 mg de creme branco a ligeiramente amarelo com aspeto uniforme.
- Cada embalagem contém 14, 28 ou 56 saquetas de poliéster /polietileno branco de baixa densidade/alumínio em doses unitárias. Nem todas as apresentações estão comercializadas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

#### **Fabricante**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstraße 9  
83043 Bad Aibling  
Alemanha

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

#### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Viatrix 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**

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

**France**

Viatrix 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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Mylan Österreich GmbHGuglgasse 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**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

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

**Italia**

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

**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  
Tālrs: +371 67616137

**Lietuva**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.