

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zyclara 3,75 % krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko obsahuje 9,375 mg imichimodu v 250 mg krému (3,75 %).
Každý gram krému obsahuje 37,5 mg imichimodu.

Pomocné látky so známym účinkom:
Metylparabén (E 218) 2,0 mg/g krému
Propylparabén (E 216) 0,2 mg/g krému
Cetylalkohol 22,0 mg/g krému
Stearylalkohol 31,0 mg/g krému
Benzylalkohol 20,0 mg/g krému

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Krém
Biely až mierne žltý krém s jednotným vzhľadom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zyclara je indikovaná na lokálnu liečbu klinicky charakteristických, nehyperkeratotických, nezväčšených viditeľných alebo hmatateľných aktinických keratóz (AK) na celej tvári alebo na koži na temene hlavy u dospelých imunokompetentných pacientov, keď iné postupy lokálnej liečby sú kontraindikované alebo menej vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Zyclara (na podanie: až 2 vrecká, 250 mg krému imichimodu vo vrecku) sa má nanášať jedenkrát denne pred spaním na postihnutú kožu liečenej oblasti (plochy) počas dvoch 2-týždňových liečebných cyklov, každý oddelený 2-týždňovým cyklom bez liečby alebo podľa nariadenia lekára.

Liečená oblasť je celá tvár alebo koža na temene hlavy.

Z dôvodu mechanizmu účinku imichimodu sú lokálne kožné reakcie na liečenej oblasti očakávané a časté (pozri časť 4.4). V prípade nadmerných ťažkostí pacienta alebo závažnosti lokálnej kožnej reakcie možno vymedziť na niekoľko dní prestávku. 2-týždenný liečebný cyklus sa však nemá predĺžiť z dôvodu vynechania dávok alebo prestávky.

Počas liečby možno pozorovať prechodné zvýšenie počtu aktinických keratóz z dôvodu pravdepodobného účinku imichimodu odhaľovať a liečiť subklinické lézie. Odpoveď na liečbu nemožno adekvátne vyhodnotiť pokiaľ sa nevyriešia lokálne kožné reakcie. Pacienti majú v liečbe pokračovať podľa predpisu. Liečba má pokračovať celý liečebný cyklus dokonca aj vtedy, ak sa zdá, že všetky aktinické keratózy vymizli.

Klinickým výsledkom liečby sa musí stanoviť po regenerácii liečenej kože, približne 8 týždňov po ukončení liečby a potom v primeraných intervaloch na základe klinického posúdenia. Lézie, ktoré neodpovedali úplne na liečbu po 8 týždňoch po druhom liečebnom cykle sa majú starostlivo prehodnotiť a môže sa zväziť ďalšia dvojtýždňová liečba Zyclarou.

Ak liečená lézia (lézie) vykazuje nedostatočnú odpoveď na Zyclaru, odporúča sa iná liečba. Lézie aktinickej keratózy, ktoré sa vyčistili po dvoch dvojtýždňových liečebných cykloch so Zyclarou a následne sa opakovane vyskytli, sa môžu znovu liečiť jedným alebo dvoma ďalšími dvojtýždňovými liečebnými cyklami so Zyclarou po minimálnej 12-týždňovej liečebnej pauze.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek neboli do klinických skúšaní zaradení. Títo pacienti majú byť sledovaní pod dôkladným dohľadom skúseného lekára.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť imichimodu na aktinickú keratózu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nie sú stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Zyclara je len na vonkajšie použitie. Je potrebné sa vyvarovať kontaktu s očami, perami a nosovými dierkami.

Liečená plocha sa nemá obväzovať ani inak pokrývať.

Predpisujúci lekár má názorne ukázať správnu techniku nanášania krému pacientovi, aby sa maximalizoval prínos liečby Zyclarou.

Zyclara sa má nanášať jedenkrát denne pred spaním na postihnutú kožu liečenej oblasti (plochy) a nechať pôsobiť na pokožke približne 8 hodín. Počas tohto obdobia sa treba vyhnúť sprchovaniu a kúpaniu. Pred nanosením krému si má pacient umyť liečenú plochu jemným mydlom a vodou a nechať plochu dôkladne vysušiť. Zyclara sa má nanášať vo forme tenkého filmu na celú liečenú plochu a rozotrieť pokým krém nevsiakne. Pri každodennej aplikácii možno na liečenú plochu naniest až 2 vrecká Zyclary (na celú tvár alebo na kožu na temene, no nie na obidve). Čiastočne použité vrecká sa majú odhodiť a nemajú sa opätovne použiť. Zyclara sa má ponechať pôsobiť na koži približne 8 hodín; po tomto čase je nevyhnutné krém odstrániť umytím plochy a rúk s jemným mydlom a vodou.

Ruky sa majú starostlivo umyť pred aj po nanosení krému.

Vynechanie dávky

V prípade, že sa vynechá dávka, pacienti majú počkať na nastávajúcu noc, aby si naniesli Zyclaru a potom pokračovať v pravidelnom harmonograme. Krém sa nemá nanášať častejšie než jedenkrát denne. Žiaden liečebný cyklus sa nesmie predĺžiť nad 2 týždne z dôvodu vynechania dávok alebo prestávok.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné pokyny pri liečbe

Pri léziách, klinicky netypických pre AK alebo pri podozrení na malignitu sa má vykonať biopsia, aby sa stanovila vhodná liečba.

Má sa vyhnúť kontaktu s očami, perami a nosovými dierkami, pretože imichimod sa nehodnotil z hľadiska liečby aktinických keratóz na očných viečkach, vo vnútri nosových dierok alebo uší, alebo v oblasti pier vo vnútri línie na perách (červený okraj).

Liečba krémom imichimodu sa neodporúča dovtedy, kým sa pokožka po akýchkoľvek predchádzajúcich liekoch alebo chirurgickom výkone nezahojí. Nanesenie na poškodenú kožu môže

mať za následok zvýšenú systémovú absorpciu imichimodu, čo zvyšuje riziko nežiaducich príhod (pozri časť 4.8 a 4.9).

V dôsledku obavy kvôli zvýšenej náchylnosti na nadmerné spálenie, odporúča sa použitie krému na opaľovanie a pacienti majú minimalizovať expozíciu alebo sa majú expozícii prirodzeným slnečným lúčom alebo umelému žiareniu (soláriám alebo liečbe UVA/B) počas používania Zyclary vyhnúť.

Povrch plochy kože, ktorá sa lieči sa má chrániť pred vystavením slnečnému žiareniu.

Imichimod sa neodporúča na liečbu lézií AK so zjavnou hyperkeratózou alebo hypertrofiou prejavujúcou sa ako zrohovatenie kože.

Miestne kožné reakcie

Počas liečby a až do vyliečenia sa postihnutá koža bude pravdepodobne javiť značne odlišne ako normálna pokožka. Miestne kožné reakcie sú časté, no tieto reakcie počas liečby zvyčajne strácajú na intenzite alebo po ukončení liečby krémom imichimodu vymiznú. Zriedkavo intenzita lokálnych zápalových reakcií zahŕňa mokvanie kože alebo sa môžu už po niekoľkých aplikáciách krému imichimodu vyskytnúť erózie.

Existuje súvislosť medzi mierou úplného vymiznutia lézií a intenzitou lokálnych kožných reakcií (napr. erytému). Tieto miestne kožné reakcie môžu súvisieť so stimuláciou lokálnej imunitnej odpovede. Ďalej má imichimod potenciál zhoršiť zápalové stavy kože. V prípade nadmerných ťažkostí pacienta alebo intenzity lokálnej kožnej reakcie možno vymedziť na niekoľko dní prestávku. Liečba krémom imichimodu sa môže obnoviť po zmiernení kožnej reakcie. Intenzita miestnych kožných reakcií má v druhom cykle tendenciu sa znižovať v porovnaní s prvým liečebným cyklom Zyclarou.

Systémové reakcie

Prudké lokálne reakcie kože môžu byť sprevádzané, prípadne im môžu predchádzať systémové príznaky podobné chrípke a symptómy, ako je únava, nevoľnosť, horúčka, myalgia, artralgia a zimnica. Má sa zvážiť prerušenie podávania lieku alebo úprava dávky (pozri časť 4.8).

Pacienti so zníženou hematologickou rezervou majú byť sledovaní pod dôkladným dohľadom skúseného lekára (pozri časť 4.8).

Špeciálne populácie

Pacienti s poškodenou funkciou srdca, pečene alebo obličiek neboli zaradení do klinických skúšaní. Títo pacienti majú byť sledovaní pod dôkladným dohľadom skúseného lekára.

Použitie u pacientov s oslabeným imunitným systémom a/alebo u pacientov s autoimunitnými ochoreniami

Bezpečnosť a účinnosť Zyclary u pacientov s oslabeným imunitným systémom (napr. u pacientov s transplantovaným orgánom) a/alebo u pacientov s autoimunitnými ochoreniami nie je stanovená. Preto sa má u týchto pacientov používať krém imichimodu s opatnosťou (pozri časť 4.5). U týchto pacientov sa má venovať pozornosť vyváženiu prínosu liečby imichimodom voči riziku spojenému s možným odmietnutím orgánu alebo ochorením „štep - verzus - príjemca“ alebo možným zhoršením ich autoimunitného stavu.

Opätovná liečba

Informácie o opätovnej liečbe lézií aktinickej keratózy, ktoré sa vyčistili po dvoch dvojtýždňových liečebných cykloch so Zyclarou a následne sa opakovane vyskytli sú uvedené v časti 4.2 a 51.

Pomocné látky

Stearylalkohol a cetylalkohol môžu spôsobiť miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie a mierne lokálne podráždenie.

Metylparabén (E 218) a propylparabén (E 216) môžu spôsobiť alergické reakcie (možné oneskorenie).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Patria sem štúdie s imunosupresívami. Interakcie so systémovými liekmi by boli obmedzené minimálnou perkutánnou absorpciou krému imichimodu.

Z dôvodu imunostimulačných vlastností krému imichimodu sa má krém u pacientov, ktorí dostávajú imunosupresíva používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Súbežnému použitiu Zyclary a akýchkoľvek iných krémov imichimodu na tej istej liečenej ploche sa má vyhnúť, pretože obsahujú rovnaké liečivo (imichimod) a môžu zvýšiť riziko a závažnosť lokálnych kožných reakcií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pre imichimod nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii počas gravidity. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, vývoja embrya/plodu, pôrodu alebo vývoja po narodení (pozri časť 5.3).

Pri predpisovaní Zyclary gravidným ženám je potrebná opatrnosť. Zyclara sa má použiť počas gravidity iba ak možný prínos odôvodňuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa imichimod/metabolity vylučujú do materského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Zyclarou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje, možné riziko pre ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zyclara nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti:

Údaje popísané nižšie odzrkadľujú expozíciu Zyclary alebo vehikula u 319 jedincov zaradených do dvoch dvojito zalepených štúdií. Jedinci si nanášali až dve vrecká Zyclary 3,75 % krému alebo vehikula denne na postihnutú plochu kože (buď na celú tvár alebo na kožu na temene hlavy, nie na obidve) dva 2-týždňové liečebné cykly oddelené 2-týždňovým cyklom bez liečby.

V klinických skúšaní väčšina pacientov (159/160), ktorí používali Zyclaru na liečbu AK mali v mieste aplikácie lokálne kožné reakcie (najčastejšie erytém, chrasty a exfoliácia/suchosť v mieste nanášania). V klinických skúšaní so Zyclarou bola potrebná z dôvodu lokálnych nežiaducich reakcií prestávka (prerušenie liečby) iba u 11 % (17/160) pacientov. V klinických skúšaní sa u pacientov liečených Zyclarou hlásili niektoré systémové nežiaduce reakcie zahŕňajúce bolesť hlavy 6 % (10/160), únavu 4 % (7/160).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Údaje uvedené v tabuľke nižšie odzrkadľujú:

- expozíciu Zyclary alebo vehikula vo vyššie uvedených štúdiách (frekvencia veľmi častá až menej častá a väčšia frekvencia po vehikule).
- skúsenosti s 5 % krémom imichimodu

Frekvencie sú definované ako:

Veľmi časté ($\geq 1/10$);

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$);

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

| Trieda orgánového systému | Frekvencia | Nežiaduce reakcie |
|---|---------------------------|---|
| Infekcie a nákazy | Časté | herpes simplex |
| | Menej časté | infekcia pustuly |
| | Frekvencia neznáma | infekcia kože |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Časté | lymfadenopatia |
| | Frekvencia neznáma | znížený hemoglobín |
| | | znížený počet bielych krviniek |
| | | znížený počet neutrofilov |
| | znížený počet trombocytov | |
| Poruchy imunitného systému | Zriedkavé | exacerbácia autoimunitných ochorení |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Časté | anorexia |
| | | zvýšená glukóza v krvi |
| Psychické poruchy | Časté | insomnia |
| | Menej časté | depresia podráždenosť |
| Poruchy nervového systému | Časté | bolesť hlavy |
| | | závrat |
| Poruchy oka | Menej časté | podráždenie spojoviek |
| | | opuch očných viečok |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Menej časté | upchatý nosa |
| | | bolesť hrtana a hltana |
| Poruchy pečene a žľových ciest | Frekvencia neznáma | zvýšené pečeňové enzýmy |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Časté | nauzea |
| | | hnačka |
| | | vracanie |
| | Menej časté | sucho v ústach |
| | | bolesť brucha |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Veľmi časté | erytém |
| | | chrasta |
| | | exfoliácia kože |
| | | opuch kože |
| | | kožný vred |
| | | hypopigmentácia kože |
| | Časté | dermatitída |
| | Menej časté | opuch tváre |
| | Zriedkavé | dermatologická reakcia na vzdialenom mieste |
| | Frekvencia neznáma | alopécia |
| | | multiformný erytém |
| Stevensov-Johnsonov syndróm | | |
| kožný lupus erythematosus | | |
| | | hyperpigmentácia kože |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Časté | myalgia |
| | | artralgia |
| | Menej časté | bolesť chrbta bolesť končatiny |
| | Veľmi časté | erytém v mieste podania |

| | | | |
|---|-------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | chrasta v mieste podania | |
| | | exfoliácia v mieste podania | |
| | | suchosť v mieste podania | |
| | | edém v mieste podania | |
| | | vred v mieste podania | |
| | | výtok v mieste podania | |
| | Časté | | reakcia v mieste podania |
| | | | svrbenie v mieste podania |
| | | | bolesť v mieste podania |
| | | | opuch v mieste podania |
| | | | pálenie v mieste podania |
| | | | podráždenie v mieste podania |
| | | | vyrážka v mieste podania |
| | | | únava |
| | | | pyrexia |
| | | | ochorenie podobné chrípke |
| | | | bolesť |
| | | | bolesť na hrudi |
| | Menej časté | | dermatitída v mieste podania |
| | | | krvácanie v mieste podania |
| | | | pupence v mieste podania |
| | | | parestézia v mieste podania |
| | | | hyperestézia v mieste podania |
| | | | zápal v mieste podania |
| | | | jazva v mieste podania |
| | | | poškodenie kože v mieste podania |
| | | | vezikuly v mieste podania |
| | | teplo v mieste aplikácie | |
| | | asténia | |
| | | triaška | |
| | | letargia | |
| | nepohoda | | |
| | Zápal | | |

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy krvného systému

V klinických skúšaníach skúmajúcich použitie 5 % krému imichimodu sa pozorovali zníženia hemoglobínu, počtu bielych krviniek, celkových neutrofilov a trombocytov. U pacientov s normálnou hematologickou rezervou sa tieto zníženia nepovažujú za klinicky významné. Pacienti so zníženou hematologickou rezervou sa v klinických skúšaníach neštudovali. Po uvedení lieku na trh sa hlásili zníženia hematologických parametrov vyžadujúce si klinickú intervenciu.

Infekcie kože

Počas liečby imichimodom sa pozorovali kožené infekcie. I napriek tomu, že nevedli k závažným dôsledkom vždy sa musí zohľadniť možnosť infekcie na poškodenej koži.

Hypopigmentácia a hyperpigmentácia

Po použití 5 % krému imichimodu sa prijali hlásenia s lokalizovanou hypopigmentáciou a hyperpigmentáciou. Informácie z následného sledovania naznačujú, že tieto farebné zmeny kože môžu byť u niektorých pacientov trvalé.

Dermatologické reakcie na vzdialenom mieste

Z klinických skúšaní s liečbou 5 % krémom imichimodu sa hlásili zriedkavé prípady dermatologických reakcií na vzdialenom mieste vrátane multiformného erytému.

Alopécia

V klinických štúdiách skúmajúcich používanie 5 % krému imichimodu na liečbu aktinickej keratózy sa detekovala 0,4 % (5/1214) frekvencia alopecie na liečenom mieste alebo na okolitej ploche.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V dôsledku minimálnej perkutánnej absorpcie je pri lokálnom nanášaní krému imichimodu systémové predávkovanie nepravdepodobné. Štúdie na králikoch odhalili dermálnu letálnu dávku imichimodu vyššiu než 5 g/kg. Trvalé lokálne predávkovanie krémom imichimodu môže mať za následok závažné lokálne kožné reakcie a môže zvyšovať riziko systémových reakcií.

Po náhodnom požití jednorazovej dávky 200 mg imichimodu, čo zodpovedá obsahu viac ako 21 vreciek Zyclary sa môže vyskytnúť nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy, myalgia a horúčka. Klinicky najzávažnejšou nežiaducou udalosťou hlásenou po opakovaných perorálnych dávkach ≥ 200 mg bola hypotenzia, ktorá sa vyriešila následným perorálnym alebo intravenóznym podaním tekutiny.

Liečba predávkovania má pozostávať z liečby klinických symptómov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká a chemoterapeutiká na dermatologické použitie, antivirotiká, ATC kód: D06BB10

Farmakodynamické účinky

Imichimod je modifikátor imunitnej odpovede. Je vedúcou zlúčeninou imidazolínovej rodiny. Štúdie väzbovej saturácie naznačujú, že na odpovedajúcich bunkách existujú membránové receptory pre imichimod; nazývajú sa "toll-like" receptory 7 a 8. Imichimod indukuje uvoľnenie interferónu alfa (IFN- α) a iných cytokínov z rôznych ľudských a zvieracích buniek (napr. z ľudských monocytov/makrofágov a keratinocytov). Lokálna *in vivo* aplikácia krému imichimodu na kožu myši viedla k zvýšenej koncentrácii IFN a tumor nekrotického faktora (TNF) v porovnaní s kožou neliečených myši. Skupina indukovaných cytokínov sa mení so zdrojom bunkového tkaniva. Ďalej sa uvoľnenie cytokínov indukovalo po dermálnej aplikácii a perorálnom podaní imichimodu na rôznych laboratórnych zvieratách a v štúdiách s ľuďmi. Na modeloch zvierat je imichimod účinný voči vírusovým infekciám a pôsobí ako antikarcinogénna látka najmä prostredníctvom indukcie uvoľňovania alfa interferónu a iných cytokínov.

Zvýšené systémové hladiny alfa interferónu a iných cytokínov po lokálnej aplikácii imichimodu sa pozorovali aj v údajoch u ľudí.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Zyclary sa študovala v dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, vehikulom kontrovaných klinických štúdiách. Pacienti mali 5-20 charakteristických viditeľných alebo hmatateľných lézií AK v oblasti, ktorá presahovala 25 cm² buď na tvári alebo na temene hlavy. 319 jedincov s AK sa liečilo až 2 vreckami 3,75 % krému imichimodu jedenkrát denne alebo

zodpovedajúco krémom vehikulu počas dvoch 2-týždňových liečebných cyklov oddelených 2-týždňovým cyklom bez liečby. V zlúčených klinických skúšaníach bola miera úplného uzdravenia celej tváre alebo koži na temene hlavy po 3,75 % kréme imichimodu 35,6 % (57/160 pacientov, CI 28,2 %, 43,6 %) a po vehikule 6,3 % (10/159 pacientov, CI 3,1 %, 11,3 %) pri návšteve na 8. týždeň po ukončení liečby. Medzi pacientmi vo veku 65 rokov alebo staršími a mladými pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti. Karcinóm zo skvamózných buniek (SCC) sa hlásil u 1,3 % (2/160) pacientov liečených imichimodom 3,75 % a u 0,6 % (1/159) liečených vehikulom. Tento rozdiel nebol štatisticky významný.

V štúdií následného sledovania, kde sa sledovali iniciálne vyliečení pacienti imichimodom 3,75 % počas minimálne 14 mesiacov bez akejkoľvek ďalšej liečby AK, sa u 40,5 % pacientov potvrdilo zachovanie úplného vyliečenia celej liečenej plochy (či už celej tváre alebo temena hlavy). Nie sú dostupné údaje o dlhodobom vyliečení imichimodom 3,75 % po tomto období.

Dve otvorené, randomizované, kontrolované skúšania skúmali dlhodobé účinky imichimodu 5 % (a nie produktu obsahujúceho 3,75 %) v porovnaní s topickým diklofenakom (3 % gél). V týchto skúšaníach bolo ošetrované AK pole lokalizované na časti hlavy bez vlasov alebo na tvári s hraničnou plochou približne 40 cm² a s prítomným mediánom počtu 7 klinicky charakteristických lézií AK na začiatku liečby. Liečby v skúšaníach boli podané podľa oficiálnych odporúčaní. Tieto skúšania ukázali, že prevencia histologickej progresie AK lézií *in situ* alebo invazívneho skvamocelulárneho karcinómu (SCC) imichimodom bola lepšia ako lokálnym diklofenakom. Okrem toho tieto skúšania podporili použitie až dvoch ďalších liečebných cyklov s imichimodom, ak AK lézie nie sú úplne odstránené alebo ak sa AK lézie sa opakovane vyskytli po úspešnej začiatkovej liečbe s imichimodom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zyclarou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre aktinickú keratózu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Menej ako 0,9 % lokálne aplikovanej jednorazovej dávky imichimodu značeného rádioaktívne sa absorbovalo pokožkou ľudských jedincov.

Systémová expozícia (perkutánná penetrácia) sa vypočítala z výťažku uhlíka-14 z [¹⁴C] imichimodu v moči a stolici.

Počas farmakokinetických štúdií s 3,75 % krémom imichimodu sa po nanosení 2 vreciek jedenkrát denne (18,75 mg imichimodu/deň) počas troch týždňov na celú tvár a/alebo temeno hlavy (približne 200 cm²) u pacientov s AK pozorovala nízka systémová absorpcia imichimodu. Rovnovážne hladiny sa dosiahli za 2 týždne a čas do maximálnych koncentrácií (T_{max}) sa pohyboval medzi 6 a 9 hodinami po poslednej aplikácii.

Distribúcia

Priemerná maximálna sérová koncentrácia imichimodu na konci farmakokinetickej štúdie bola 0,323 ng/ml.

Biotransformácia

Perorálne podaný imichimod sa rýchlo a rozsiahle metabolizuje na dva hlavné metabolity.

Eliminácia

Malé množstvo lieku, ktoré sa absorbovalo do systémového obehu sa rýchlo vylúčilo močom aj stolicou s priemerným pomerom približne 3 ku 1.

Vo farmakokinetickej štúdií sa zdanlivý polčas eliminácie po lokálnom podaní 3,75 % krému imichimodu vypočítal približne na 29 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, mutagenity a teratogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štvormesačnej štúdiu dermálnej toxicity na potkanoch sa pozorovalo významné zníženie telesnej hmotnosti a nárast hmotnosti sleziny pri 0,5 a 2,5 mg/kg; podobné účinky sa pozorovali v štvormesačnej dermálnej štúdiu na myšiach. U oboch druhov sa pozorovalo lokálne dermálne podráždenie, najmä pri vyšších dávkach.

18-mesačná štúdia karcinogenity na myšiach s dermálnou aplikáciou tri dni v týždni nevyvolala vznik nádorov v mieste aplikácie. Výskyt hepatocelulárnych adenómov sa mierne zvýšil iba u samičiek myší v porovnaní s kontrolami. Incidencia dobre zodpovedá spektru spontánných nádorov, ktoré sú známe u myší v súvislosti s ich vekom. Preto sa tieto nálezy považujú za vedľajšie. Keďže imichimod má malú systémovú absorpciu cez ľudskú pokožku a nie je mutagénny, akékoľvek riziko pre ľudí z dôvodu systémovej expozície je pravdepodobne nízke. Okrem toho sa v 2-ročnej štúdiu perorálnej karcinogenity na potkanoch nepozoroval vznik nádorov na žiadnom mieste.

Krém imichimodu sa hodnotil v bioteste fotokarcinogenity na bielych bezsrstých myšiach, vystavených simulovanému slnečnému ultrafialovému žiareniu (UVR). Zvieratám sa podával krém imichimodu trikrát týždenne a boli ožarované 5 dní v týždni počas 40 týždňov. Myši sa udržiavali ďalších 12 týždňov. Tumory sa vyskytli skoršie a vo väčšom počte v skupine myší, ktorej sa podával krém vehikula v porovnaní s kontrolnou skupinou s nízkym UVR. Významnosť pre ľudí nie je známa. Lokálna aplikácia krému imichimodu nemala pri žiadnej dávke za následok zvýšenie výskytu tumorov v porovnaní so skupinou s krémom vehikula.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina izostearová
benzylalkohol
cetylalkohol
stearylalkohol
biely vazelín
polysorbát 60
sorbitanstearát
glycerol
metylparabén (E 218)
propylparabén (E 216)
xantánová guma
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Po otvorení sa vrecká nemajú opätovne používať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky so 14, 28 a 56 jednorazovými vreckami z polyesteru/bieleho polyetylénu s nízkou hustotou/hliníkovej fólie obsahujúcimi 250 mg krému.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/12/783/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. augusta 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. marca 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Zyclara 3,75 % krém
imichimod

2. LIEČIVO

Každé vrecko obsahuje 9,375 mg imichimodu v 250 mg krému (3,75 %).
Každý gram krému obsahuje 37,5 mg imichimodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina izostearová, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, biela vazelína, polysorbát 60, sorbitanstearát, glycerol, metylparabén (E 218), propylparabén (E 216), xantánová guma, čistená voda.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Krém
14 vreciek
28 vreciek
56 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Dermálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Len na jednorazové použitie. Vyhodte zvyšok krému, ktorý vo vrecku zostal po použití.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zyclara

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA VRECKU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Zyclara 3,75 % krém
imichimod
Dermálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

250 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zyclara 3,75 % krém imichimod

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Zyclara a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zyclaru
3. Ako používať Zyclaru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zyclaru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zyclara a na čo sa používa

Zyclara 3,75 % krém obsahuje liečivo imichimod, ktoré je modifikátorom imunitnej odpovede (u ľudí zvyšuje činnosť imunitného systému).

Tento liek sa predpisuje na liečbu aktinickej keratózy u dospelých.

Tento liek podnecuje imunitný systém vášho tela na tvorbu prirodzených látok, ktoré pomáhajú ničiť vašu aktinickú keratózu.

Aktinická keratóza sa javí ako hrubé oblasti kože, ktoré sa vyskytujú u ľudí, ktorí sa často počas svojho života veľmi vystavovali slnečnému žiareniu. Tieto plochy môžu byť rovnakej farby ako je vaša koža alebo sú sivasté, ružové, červené alebo hnedé. Môže byť ploché a šupinaté, alebo vyvýšené, drsné, tvrdé a s bradavicami.

Tento liek sa má používať len na liečbu aktinických keratóz na tvári alebo na temene hlavy, ak váš lekár rozhodol, že je to pre vás tá najvhodnejšia liečba.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zyclaru

Nepoužívajte Zyclaru.

- ak ste alergický na imichimod alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Zyclaru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak ste v minulosti už tento liek používali alebo iné podobné lieky s odlišnou koncentráciou.

- ak máte autoimunitné poruchy
- ak ste podstúpili transplantáciu orgánu
- ak máte abnormálny krvný obraz.

Všeobecné pokyny počas liečby

- Ak ste nedávno mali operáciu alebo sa liečite liekmi, pred použitím tohto lieku počkajte kým sa plocha, ktorá sa bude liečiť nezahojí.
- Vyhýbajte sa kontaktu s očami, perami a nosovými dierkami. V prípade náhodného kontaktu odstráňte krém vypláchnutím vodou.
- Krém používajte iba na vonkajšie použitie (na kožu tváre alebo temena hlavy).
- Nepoužívajte viac krému, ako vám odporučil lekár.
- Po nanosení tohto lieku si nepokrývajte liečenú plochu obväzom alebo inými zábalmi.
- Ak sa na liečenom mieste vyskytnú príliš nepríjemné pocity, zmyte krém jemným mydlom a vodou. Len čo problémy prestanú, môžete sa znovu začať liečiť podľa odporúčania. Krém sa nemá nanášať častejšie ako jedenkrát denne.
- Počas liečby týmto liekom nepoužívajte horské slnko ani soláriá, a čo najviac sa vyhýbajte vystavovaniu sa slnečnému žiareniu. Ak idete von používajte v priebehu dňa opaľovací krém a noste ochranné ošatenie a klobúky so širokým okrajom.

Miestne kožné reakcie

Počas používania Zyclary môžete mať, ako väčšina pacientov, miestne kožné reakcie, pretože je to spôsob jej účinku na vašu kožu. Tieto reakcie môžu byť znakom, že liek pôsobí v súlade s očakávaním.

Počas používania Zyclary a do zahojenia je pravdepodobné, že sa bude liečená plocha javiť nápadne odlišne od normálnej pokožky. Je aj možnosť, že sa existujúci zápal môže dočasne zhoršiť.

Pred alebo počas výskytu miestnych kožných reakcií môže tento liek spôsobiť aj príznaky podobné chrípke (zahŕňajúce únavu, nevoľnosť, horúčku, bolesť svalov a kĺbov a triašku).

Ak sa vyskytnú príznaky podobné chrípke alebo pocit choroby alebo silné miestne kožné reakcie, možno na obdobie niekoľkých dní zastaviť používanie. Liečbu krémom imichimodu môžete opäť obnoviť po zmiernení kožnej reakcie. Žiaden liečebný cyklus sa však nemá predĺžiť nad 2 týždne z dôvodu vynechania dávok alebo období bez liečby.

Tendencia sily miestnych kožných reakcií je v druhom cykle nižšia v porovnaní s prvým liečebným cyklom Zyclarou.

Odpoveď na liečbu nemožno adekvátne vyhodnotiť pokiaľ sa nevyriešia miestne kožné reakcie. V liečbe máte pokračovať podľa predpisu.

Tento liek môže odhaliť a liečiť aktinické keratózy, ktoré predtým neboli viditeľné alebo hmatateľné, a môže neskôr vymiznúť. V nanášaní máte pokračovať počas celého liečebného cyklu dokonca aj ak sa zdá, že všetky aktinické keratózy vymizli.

Deti a dospelí

Tento liek sa nemá podávať deťom mladším ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť u pacientov mladších ako 18 rokov nie je stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje o použití imichimodu u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Zyclara

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak dostávate imunosupresíva, ktoré tlmia imunitný systém, povedzte to svojmu lekárovi pred začatím liečby.

Vyvarujte sa súbežnému používaniu Zyclary a akéhokoľvek iného krému s obsahom imichimodu na tej istej liečenej ploche.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Váš lekár s vami prediskutuje riziká a prínosy používania Zyclary počas tehotenstva. Štúdie na zvieratách neodhalili priame ani nepriame škodlivé účinky na tehotenstvo.

Nie je známe či imichimod prestupuje do materského mlieka. Zyclaru nesmiete používať, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Váš lekár s vami prediskutuje či máte prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Zyclarou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Zyclara obsahuje metylparabén, propylparabén, cetylalkohol, stearylalkohol a benzylalkohol

Metylparabén (E 218) a propylparabén (E 216) môžu spôsobiť alergické reakcie (možné oneskorenie). Cetylalkohol a stearylalkohol môžu spôsobiť miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu). Tento liek obsahuje 5 mg benzylalkoholu v jednom vrecku. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie a mierne miestne podráždenie.

3. Ako používať Zyclaru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Tento liek nepoužívajte pokým vám lekár neukázal ako ho správne používať.

Tento liek sa má používať len na aktinickú keratózu na tvári a na temene hlavy.

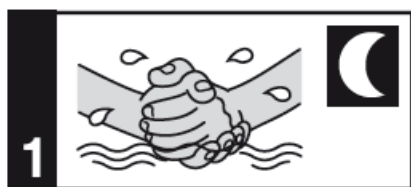
Dávkovanie

Tento liek nanášajte na postihnutú plochu jedenkrát denne tesne pred spaním.

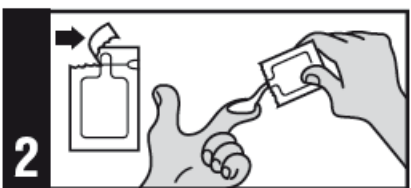
Maximálna denná dávka sú 2 vrecká (500 mg = 2 vrecká každé po 250 mg).

Tento liek sa nemá nanášať na plochy väčšie než je celá tvár alebo koža na temene hlavy.

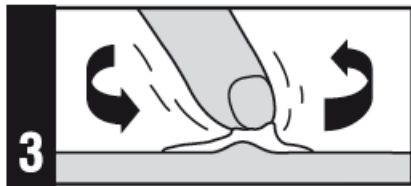
Spôsob nanášania



1. Predtým, ako pôjdete spať si starostlivo umyte ruky a oblasť, ktorá sa lieči jemným mydlom a vodou. Dôkladne si osušte ruky a plochu nechajte vysušiť.



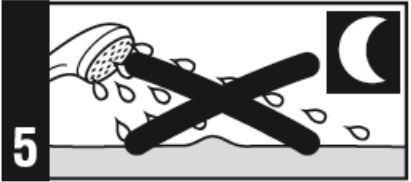
2. Tesne pred použitím otvorte nové vrecko Zyclary a vytlačte trochu krému na konček prsta. Na podanie sa nesmie použiť viac ako 2 vrecká.



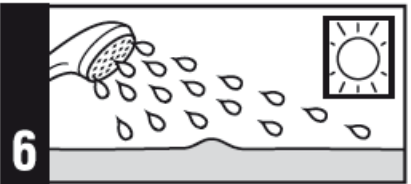
3. V tenkej vrstve naneste Zyclaru na postihnutú oblasť. Zľahka rozotrite do plochy, až kým krém nevsiakne. Vyhybajte sa kontaktu s očami, perami a nosovými dierkami.



4. Po nanosení krému otvorené vrecúško zahodte. Dobre si umyte ruky mydlom a vodou.



5. Zyclaru nechajte pôsobiť na pokožke asi 8 hodín. Počas tejto obdobia sa nespρχujte ani nekúpte. Liečenú plochu si nepokryvajte obvazom alebo inými zábalmi.



6. Asi po 8 hodinách oblasť, kde ste Zyclaru naniesli, umyte jemným mydlom a vodou.

Dĺžka liečby

Liečba sa začína v deň nanášania a trvá dva týždne, po ktorých nasleduje dvojtýždňová prestávka bez akéhokoľvek nanášania a potom na konci opäť denné nanášania počas dvoch týždňov.

Ak použijete viac Zyclary, ako máte

Ak si nanesiete príliš veľa krému, zmyte prebytok jemným mydlom a vodou.

Ak odznie prípadná reakcia pokožky, môžete potom pokračovať v liečbe podľa odporúčaného pravidelného harmonogramu. Krém sa nemá nanášať častejšie ako jedenkrát denne.

Ak náhodne prehltnete tento liek, okamžite, prosím, kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete použiť Zyclaru

Ak vynecháte dávku Zyclary, počkajte na nastávajúcu noc, aby ste si ju naniesli a potom pokračujte v pravidelnom harmonograme. Krém sa nemá nanášať častejšie ako jedenkrát denne. Žiaden liečebný cyklus nesmie trvať dlhšie ako dva týždne, dokonca ani ak vynecháte dávky.

Ak prestanete používať Zyclaru

Pred ukončením liečby Zyclarou sa porozprávajte s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z týchto závažných vedľajších účinkov pri používaní tohto lieku, okamžite vyhľadajte pomoc lekára:

Závažné kožné reakcie (častosť nie je známa) s kožnými léziami alebo škvrnami na koži, ktoré začali ako malé červené plochy a vyvíjajú sa tak, že vyzerajú ako mini terčiky, pravdepodobne s príznakmi, ako je svrbenie, horúčka, celkový pocit ochorenia, bolesť kĺbov, ťažkosti so zrakom, pálenie, bolestivé a svrbivé oči a vriedky v ústach. Ak sa u vás vyskytnú, ukončíte užívanie lieku a okamžite to povedzte lekárovi.

U niektorých jedincov sa zistilo zníženie krvného obrazu (častosť nie je známa). Toto vám môže spôsobiť, že budete citlivejší na infekcie, jednoduchšie sa u vás vytvoria podliatiny alebo to vyvolá únavu. Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, povedzte to lekárovi.

Niektorí pacienti s autoimunitnými poruchami môžu zaznamenať zhoršenie svojho stavu. Ak počas liečby Zyclarou spozorujete nejaké zmeny, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak máte hnis alebo iný prejav kožnej infekcie (častosť nie je známa), prediskutujte to s lekárom.

Mnohé vedľajšie účinky tohto lieku sú spôsobené jeho miestnym pôsobením na vašej koži. Miestne kožné reakcie môžu byť znakom, že liek pôsobí v súlade s očakávaním. Ak vaša pokožka veľmi reaguje alebo sa vyskytnú príliš nepríjemné pocity počas používania tohto lieku, ukončíte nanášanie krému a plochu umyte jemným mydlom a vodou. Potom kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik. Oni vám môžu odporučiť, aby ste na niekoľko dní ukončili nanášanie lieku (t.j. aby ste si spravili krátku prestávku počas liečby).

Po imichimode sa hlásili nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 pacientov)

- Sčervenenie kože, chrastavosť, šupinaté kože, výtok, suchá koža, opuchnutá koža, kožný vred a znížená pigmentácia kože v mieste nanášania

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 pacientov)

- Ďalšie reakcie v mieste nanášania, napr. zápal kože, svrbenie, bolesť, pálenie, podráždenie a vyrážka
- Opuchnuté žľazy
- Bolesť hlavy
- Závrat
- Strata chuti do jedla
- Nevoľnosť
- Hnačka
- Vracanie
- Príznaky podobné chrípke
- Horúčka
- Bolesť
- Bolesť svalov a kĺbov
- Bolesť na hrudi
- Nespavosť
- Únava
- Vírusová infekcia (herpes simplex)
- Zvýšená glukóza v krvi

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 pacientov)

- Zmeny v mieste nanášania, napr. krvácanie, malé opuchnuté oblasti na koži, zápal, mravčenie a brnenie, zvýšená citlivosť na dotyk, jazvy, pocit tepla, porušenie kože, pľuzgiere alebo vriedky
- Slabosť
- Triaška
- Nedostatok energie (letargia)
- Pocit nepohody

- Opuch tváre
- Bolesť chrbta
- Bolesť končatín
- Plný nos
- Bolesť hrdla
- Podráždenie očí
- Opuch očných viečok
- Depresia
- Podráždenosť
- Sucho v ústach
- Bolesť brucha

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 pacientov)

- Náhle vzplanutie autoimunitných ochorení (ochorenie, ktoré je následkom abnormálnej imunitnej reakcie je autoimunitné ochorenie)
- Kožné reakcie vzdialené od miesta nanášania

Frekvencia neznáma (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- Zmeny farby kože
- Niektorí pacienti majú zmeny farby kože v oblasti, kde sa Zyclara nanáša. Tieto zmeny majú tendenciu sa časom zlepšovať, no u niektorých pacientov môžu byť trvalé.
- Strata vlasov
- U malého počtu pacientov sa vyskytla strata vlasov na liečenej ploche alebo v okolitej oblasti.
- Zvýšené pečeňové enzýmy
- Sú hlásenia zvýšených pečeňových enzýmov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zyclaru

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Po otvorení sa vrecká nemajú opätovne používať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zyclara obsahuje

- Liečivo je imichimod. Každé vrecko obsahuje 9,375 mg imichimodu v 250 mg krému (100 mg krému obsahuje 3,75 mg imichimodu).
- Ďalšie zložky sú kyselina izostearová, benzylalkohol, cetylalkohol, stearylalkohol, biely vazelin, polysorbát 60, sorbitanstearat, glycerol, metylparabén (E 218), propylparabén (E 216),

xantánová guma, čistená voda (pozri tiež časť 2 „Zyclara obsahuje metylparabén, propylparabén, cetylalkohol, stearylalkohol a benzylalkohol“).

Ako vyzerá Zyclara a obsah balenia

- Každé vrečko Zyclary 3,75 % krému obsahuje 250 mg bieleho až mierne žltého krému s jednotným vzhľadom.
- Každá škatuľka obsahuje 14, 28 alebo 56 jednorazových vreciek z polyesteru/bieleho polyetylénu s nízkou hustotou/hliníkovej fólie. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

Výrobca

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

ViatriS 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

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

France

ViatriS 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

ViatriS 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
Tel.: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφ. Γιάννου Κρανιδιώτη 226
ΤΚ 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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v (MM/RRRR).

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

