

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zyclara 3,75 % krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 9,375 mg imikvimoda v 250 mg kreme (3,75 %).

En gram kreme vsebuje 37,5 mg imikvimoda.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

metilparahidroksibenzoat (E218) 2,0 mg/g kreme

propilparahidroksibenzoat (E216) 0,2 mg/g kreme

cetilalkohol 22,0 mg/g kreme

stearilalkohol 31,0 mg/g kreme

benzil alkohol 20,0 mg/g kreme

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema

Bela do blede rumena krema z enotnim videzom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zyclara je indicirano za lokalno zdravljenje klinično značilnih, nehiperkeratoznih, nehipertrofičnih, vidnih ali otipljivih aktiničnih keratoz (AK) na celotnem obrazu ali na neporaščnem lasišču pri odraslih z normalno delujočim imunskim sistemom, kadar so drugi načini lokalnega zdravljenja kontraindicirani ali manj primerni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Zyclara (za en nanos: do 2 vrečici, 250 mg imikvimod kreme na vrečico) nanašamo enkrat na dan pred spanjem na kožo prizadetega predela v dveh dva tedna trajajočih ciklikih zdravljenja, med katerima je dvotedensko obdobje premora brez zdravljenja, če zdravnik ne odredi drugače.

Predela zdravljenja sta celoten obraz ali neporaščeno lasišče.

Lokalne kožne reakcije na zdravljemem predelu so do neke mere pričakovane in so zaradi načina delovanja imikvimoda pogoste (glejte poglavje 4.4). Če reakcija na imikvimod kremo povzroči prekomerno nelagodje bolnika ali če pride do hude lokalne kožne reakcije, je treba zdravljenje za nekaj dni prekiniti. V nobenem primeru pa se posameznega dvotedenskega ciklusa zdravljenja ne sme prekoračiti zaradi pozabljenih odmerkov ali obdobja prekinitve.

Med zdravljenjem lahko pride do prehodnega povečanja števila aktiničnih keratoz zaradi verjetnega učinka imikvimoda na odkrivanje in zdravljenje subkliničnih lezij. Odziva na zdravljenje ni mogoče ustrezno oceniti, dokler se lokalne kožne reakcije ne umirijo. Bolniki naj nadaljujejo s predpisanim načinom zdravljenja. Terapijo je treba nadaljevati celoten cikel zdravljenja, tudi če so vse aktinične keratoze na videz izginile.

Klinični izid zdravljenja je treba oceniti po regeneraciji zdravljene kože, približno 8 tednov po končanem zdravljenju in ob primernih časovnih presledkih na osnovi klinične presoje. Lezije, ki se v 8. tednu po drugem ciklusu zdravljenja na zdravljenje ne odzovejo popolnoma, je treba skrbno ponovno ovrednotiti in razmisliti o enem dodatnem 2-tedenskem zdravljenju z zdravilom Zyclara. Če odziv lezij(-e) na zdravljenje z zdravilom Zyclara ni zadosten, se priporoča drugačno zdravljenje. Aktinične keratoze, ki so po dveh 2-tedenskih ciklih zdravljenja z zdravilom Zyclara izginile in se nato ponovno pojavile, je mogoče ponovno zdraviti s še enim ali dodatnima dvema 2-tedenskima cikloma zdravljenja z zdravilom Zyclara, po najmanj 12-tedenskem premoru brez zdravljenja.

Okvara jeter ali ledvic

Bolniki z okvaro jeter ali ledvic niso bili vključeni v klinične študije. Te bolnike je treba spremljati pod skrbnim nadzorom izkušenega zdravnika.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost imikvimoda pri aktinični keratozi pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Zyclara je primerno samo za zunanjo uporabo. Izogibati se je treba stiku z očmi, ustnicami in nosnicami.

Zdravljenega predela se ne sme prevezovati ali kako drugače prekriti.

Predpisovalec zdravila mora bolniku pokazati pravilno tehniko nanašanja kreme, da bi bil učinek zdravljenja z zdravilom Zyclara čim večji.

Zdravilo Zyclara se enkrat na dan pred spanjem nanese na kožo prizadetega predela, kjer naj ostane 8 ur. V tem času se je treba izogibati prhanju ali kopanju. Pred nanašanjem kreme mora bolnik zdravljeni predel umiti z blagim milom in vodo ter ga nato dobro osušiti. Zdravilo Zyclara je treba v zelo tankem sloju nanesti na celotno zdravljeno področje in ga vtreti v kožo, dokler se ne vpije. Na zdravljeni predel se lahko vsak dan nanese do 2 vrečici zdravila Zyclara (celoten obraz ali lasišče, vendar ne oboje). Delno uporabljenih vrečic se ne sme ponovno uporabiti in jih je treba zavreči. Zdravilo Zyclara je treba pustiti na koži približno 8 ur; po tem obdobju moramo kremo nujno odstraniti tako, da zdravljeni predel in roke umijemo z blagim milom in vodo.

Pred vsakim nanašanjem kreme in po njem si je treba dobro umiti roke.

Pozabljen odmerek

Če bolnik pozabi uporabiti odmerek, naj počaka do naslednjega večera in zdravilo Zyclara uporabi takrat, nato pa naj nadaljuje z običajnim urnikom zdravljenja. Kreme se ne sme nanesti na kožo več kot enkrat na dan. Posamezen ciklus zdravljenja zaradi pozabljenih odmerkov ali obdobj prekinitev ne sme biti daljši od 2 tednov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošna navodila za zdravljenje

Pri lezijah, ki so atipične za AK, ali pri sumu na malignost, je potrebno opraviti biopsijo, da se določi primerno zdravljenje.

Preprečiti je treba stik zdravila z očmi, ustnicami in nosnicami, saj uporaba imikvimoda ni bila ovrednotena za zdravljenje aktiničnih keratoz na vekah, v nosnicah, v ušesih ali predelu ustnic znotraj meje s kožo.

Uporaba imikvimod kreme ni priporočena, dokler se koža po predhodnem zdravljenju ali kirurškem posegu ne zaceli. Nanašanje kreme na poškodovano kožo lahko privede do zvečanja sistemske absorpcije imikvimoda, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Zaradi tveganja za večjo dovzetnost za sončne opekline se priporoča uporaba zaščitne sončne kreme, bolniki pa naj med zdravljenjem z zdravilom Zyclara omejijo izpostavljanje naravni ali sončni svetlobi (uporaba solarija ali zdravljenje z UVA/B svetilkami) oziroma se mu izogibajo. Zdravljene predele kože je treba zaščititi pred sončno svetlobo.

Uporaba imikvimoda ni priporočena za zdravljenje AK lezij z izrazito hiperkeratozo ali hipertrofijo, kot je na primer kožni rog.

Lokalne kožne reakcije

Med zdravljenjem in do ozdravitve je prizadeta koža zelo verjetno videti opazno drugačna od zdrave kože. Lokalne kožne reakcije so pogoste, vendar se njihova intenzivnost med zdravljenjem navadno zmanjša oziroma po prekinitvi zdravljenja z imikvimod kremo izzvenijo. Redko se intenzivne lokalne vnetne reakcije, vključno z rosenjem ali erozijo kože, lahko pojavijo po zgolj nekaj nanosih imikvimod kreme.

Obstaja povezava med stopnjo popolnega izginotja in intenzivnostjo lokalnih kožnih reakcij (npr. eritema). Te lokalne kožne reakcije so lahko povezane s stimulacijo lokalnega imunskega odziva. Imikvimod lahko tudi poslabša vnetna stanja kože. Če je potrebno, se lahko zdravljenje zaradi nelagodja bolnika ali resnosti lokalne reakcije na koži za nekaj dni prekine. Ko se reakcija na koži umiri, se lahko zdravljenje z imikvimod kremo nadaljuje. Zdi se, da je intenzivnost lokalnih kožnih reakcij v drugem ciklusu zdravljenja nižja kot v prvem ciklusu zdravljenja z zdravilom Zyclara.

Sistemske reakcije

Gripi podobni znaki in simptomi lahko spremljajo burne lokalne kožne reakcije, ki lahko zajemajo utrujenost, navzeo, zvišano telesno temperaturo, mialgije, artralgie in mrazenje, ali se celo pojavijo pred njimi. V takih primerih je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.8).

Bolnike z zmanjšano hematološko rezervo je treba spremljati pod skrbnim nadzorom izkušenega zdravnika (glejte poglavje 4.8).

Posebne populacije

Bolniki z okvaro srca, jeter ali ledvic v klinične študije niso bili vključeni. Te bolnike je treba spremljati pod skrbnim nadzorom izkušenega zdravnika.

Uporaba pri bolniki z oslabljenim imunskim sistemom in/ali bolnikih z avtoimunskimi boleznimi

Varnost in učinkovitost zdravila Zyclara pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (npr. bolnikih s presajenimi organi) in/ali bolnikih z avtoimunskimi boleznimi nista bili ugotovljeni. Zato je treba imikvimod kremo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5). Upoštevati je treba ravnovesje koristi zdravljenja z imikvimodom in tveganja, povezanega z možno zavrnitvijo presadka ali boleznijo presadka proti gostitelju (graft-versus-host disease) ali z možnim poslabšanjem avtoimunske bolezni.

Ponovno zdravljenje

Informacije o ponovnem zdravljenju lezij aktiničnih keratoz, ki so po dveh 2-tedenskih ciklih zdravljenja z zdravilom Zyclara izginile in se nato ponovno pojavile, so navedene v poglavjih 4.2 in 5.1.

Pomožne snovi

Stearilalkohol in cetilalkohol lahko povzročita lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Benzil alkohol lahko povzroči alergične reakcije in blago lokalno draženje.

Metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216) lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. To vključuje študije z imunosupresivnimi zdravili.

Interakcije s sistemskimi zdravili bi bile omejene zaradi minimalne absorpcije imikvimod kreme skozi kožo.

Imikvimod kremo je treba zaradi njenih imunsko-stimulativnih lastnosti previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivna zdravila (glejte poglavje 4.4).

Sočasni uporabi zdravila Zyclara in drugih krem z imikvimodom na istem zdravljenem predelu se je treba izogibati, saj vsebujeta enako učinkovino (imikvimod), kar lahko poveča tveganje za pojav in večjo izrazitost lokalnih kožnih reakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za imikvimod ni na voljo kliničnih podatkov pri nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Pri predpisovanju zdravila Zyclara nosečnicam je potrebna previdnost. Zdravilo Zyclara se lahko uporablja med nosečnostjo le če morebitna korist upravičuje morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se imikvimod/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Zyclara, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov ni na voljo, morebitno tveganje za ljudi je neznano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zyclara nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Spodaj prikazani podatki odražajo izpostavljenost zdravilu Zyclara ali vehiklom (nosilcem kreme) pri 319 bolnikih, vključenih v dve dvojno slepi študiji. Bolniki so dnevno nanašali do dve vrečici zdravila Zyclara 3,75 % krema ali vehikla na površino prizadetega predela (bodisi celoten obraz bodisi neporaščeno lasišče, vendar ne oboje) v dveh 2-tedenskih ciklih zdravljenja, med katerima je bilo 2-tedensko obdobje premora brez zdravljenja.

V kliničnih študijah je imela večina bolnikov (159/160), ki je uporabljala zdravilo Zyclara za zdravljenje AK, lokalne kožne reakcije (najpogosteje eritem, kraste in luščenje/suhost na mestu aplikacije) na mestu nanašanja. Vendar pa je bilo treba le pri 11 % (17/160) bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih zdravila Zyclara, prekiniti obdobja zdravljenja zaradi lokalnih neželenih učinkov. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zyclara v kliničnih študijah, so poročali o nekaterih sistemskih neželenih učinkih, vključno z glavobolom pri 6 % (10/160) in utrujenostjo pri 4 % (7/160).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Podatki, prikazani v spodnji preglednici, odražajo:

- izpostavljenost zdravilu Zyclara ali vehiklu v zgoraj omenjenih študijah (pogostnosti: zelo pogosti do občasni in pogostejši po uporabi vehikla).
- izkušnje z uporabo imikvimod 5 % kreme.

Pogostnost neželenih učinkov je definirana kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$);

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);

zelo redki ($< 1/1.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	herpes simpleks
	občasni	okužba pustule
	neznana pogostnost	okužbe kože
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	limfadenopatija
	neznana pogostnost	znižan hemoglobin
		znižano število belih krvnih celic
		znižano število nevtofilcev znižano število trombocitov
Bolezni imunskega sistema	redki	poslabšanje avtoimunskih bolezni
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija
		zvišana vrednost glukoze v krvi
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost
	občasni	depresija
		razdražljivost
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
		omotica
Očesne bolezni	občasni	draženje veznice
		edem očesne veke
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	zamašen nos
		bolečine v faringo-laringealnem prostoru
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana pogostnost	zvišane vrednosti jetrnih encimov
Bolezni prebavil	pogosti	navzea
		diareja
		bruhanje
	občasni	suha usta
		bolečina v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	eritem
		krasta
		luščenje kože
		kožni edem
		kožne razjede
		hipopigmentacija kože
	pogosti	dermatitis
	občasni	edem obraza
	redki	dermatološke reakcije na oddaljenih mestih
	neznana pogostnost	alopecija
		multiformni eritem
		Stevens Johnsonov sindrom
kožni eritematozni eritem hiperpigmentacija kože		

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija
		artralgija
	občasni	bolečine v hrbtu
		bolečine v ekstremitetah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	eritem na mestu aplikacije
		nastajanje krast na mestu aplikacije
		luščenje na mestu aplikacije
		suhost na mestu aplikacije
		edem na mestu aplikacije
		razjeda na mestu aplikacije
		izcedek na mestu aplikacije
	pogosti	reakcija na mestu aplikacije
		pruritus na mestu aplikacije
		bolečina na mestu aplikacije
		oteklina na mestu aplikacije
		pekoč občutek na mestu aplikacije
		draženje na mestu aplikacije
		izpuščaj na mestu aplikacije
		utrujenost
		pireksija
		gripi podobna bolezen
		bolečine
	bolečine v prsih	
	občasni	dermatitis na mestu aplikacije
		krvavitev na mestu aplikacije
		papule na mestu aplikacije
		parestezija na mestu aplikacije
		hiperstezija na mestu aplikacije
		vnetje na mestu aplikacije
		brazgotina na mestu aplikacije
		razpokanje kože na mestu aplikacije
		vezikli na mestu aplikacije
		občutek toplote na mestu aplikacije
		astenija
		mrazenje
		letargija
		neugodje
vnetje		

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni krvi

V kliničnih študijah uporabe imikvimod 5 % kreme so opazili znižanje vrednosti hemoglobina levkocitov, absolutnih nevtrofilcev in trombocitov. Ta zmanjšanja se ne štejejo za klinično pomembna pri bolnikih z normalnimi hematološkimi vrednostmi. Bolnikov z zmanjšanimi hematološkimi vrednostmi v kliničnih preskušanjih niso preučevali. O znižanju hematoloških parametrov, ki so zahtevali klinično intervencijo, so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Okužbe kože

Okužbe kože so opazili med zdravljenjem z imikvimodom. Čeprav ni prišlo do resnih posledic, se je vedno treba zavedati možnosti okužbe razpokane/poškodovane kože.

Hipopigmentacija in hiperpigmentacija

Poročali so o lokalni hipopigmentaciji in hiperpigmentaciji po uporabi kreme imikvimod 5 %. Spremljanje podatkov nakazuje, da so lahko te spremembe barve kože pri nekaterih bolnikih trajne.

Dermatološke reakcije na oddaljenih mestih

V kliničnih preskušanjih imikvimod 5 % kreme so poročali o redkih primerih kožnih reakcij na oddaljenih mestih, vključno z multifornim eritemom.

Alopecija

Klinične študije, v katerih so preučevali uporabo imikvimod 5 % kreme za zdravljenje aktinične keratoze, so ugotovile 0,4 % (5/1214) pogostnost pojava alopecije na zdravljemem predelu ali v njegovi okolici.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Sistemske prevelike odmerjanje imikvimod kreme po lokalnem nanašanju ni verjetno zaradi minimalne perkutane absorpcije. Študije na kuncih so pokazale, da je dermalni smrtni odmerek večji od 5 g/kg. Vztrajno prekomerno lokalno odmerjanje imikvimod kreme lahko povzroči hude lokalne reakcije na koži in lahko poveča tveganje za sistemske reakcije.

Po nenamernem zaužitju enkratnega odmerka 200 mg imikvimoda, kar ustreza vsebini več kot 21 vrečic zdravila Zyclara, se lahko pojavijo navzea, bruhanje, glavobol, mialgija in povišana telesna temperatura. Klinično najresnejši neželeni učinek, o katerem so poročali po uporabi več peroralnih odmerkov ≥ 200 mg, je bila hipotenzija, ki je po uporabi peroralnega ali intravenskega vnosa tekočin izzvenela.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora vsebovati zdravljenje kliničnih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji, protivirusna zdravila, oznaka ATC: D06BB10

Farmakodinamični učinki

Imikvimod je modulator imunskega odziva. Je vodilna spojina družine imidazolinov. Študije nasičene vezave nakazujejo, da na odzivnih imunskih celicah obstajajo membranski receptorji za imikvimod; imenujejo se tollu-podoben receptor 7 in 8. Imikvimod inducira sproščanje interferona alfa (IFN- α) in drugih citokinov iz različnih človeških in živalskih celic (npr. iz humanih monocitov/makrofagov in keratinocitov). V *in vivo* pogojih je lokalno nanašanje imikvimod kreme na kožo miši, v primerjavi s kožo nezdravljenih miši, povzročilo zvišanje koncentracij IFN in tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF). Skupina induciranih citokinov se razlikuje glede na izvor celičnega tkiva. Sproščanje citokinov je bilo inducirano po dermalni in peroralni uporabi imikvimoda tudi pri različnih drugih laboratorijskih živalih in v študijah na ljudeh. Na živalskih modelih imikvimod učinkovito deluje proti virusnim okužbam in deluje protitumorsko, predvsem zaradi spodbujanja interferona alfa in drugih citokinov.

Zvišanje sistemskih ravni alfa interferona in drugih citokinov po lokalnem nanosu imikvimoda so opazili tudi pri ljudeh.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Zyclara so preučevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, z vehiklom nadzorovanih kliničnih študijah. Bolniki so imeli 5-20 klinično značilnih, vidnih ali otipljivih AK lezij na predelu, katerega površina je presegala 25 cm², na obrazu ali neporaščenem lasišču. 319 preiskovancev z AK je bilo zdravljenih z do 2 vrečicama imikvimod 3,75 % kreme na dan ali ujemajočo se kremo z vehiklom v dveh 2-tedenskih ciklih zdravljenja, med katerima je bil 2-tedenski odmor brez zdravljenja. V vseh preskušanjih je bila stopnja celotnega očistka 8 tednov po končanem zdravljenju po uporabi imikvimod 3,75 % kreme na področju celotnega obraza ali neporaščenega lasišča 35,6 % (57/160 bolnikov, interval zaupanja (IZ) 28,2 %, 43,6 %), po uporabi vehikla pa 6,3 % (10/159 bolnikov, IZ 3,1 %, 11,3 %). Med bolniki, starimi 65 let in več, ter mlajšimi bolniki niso opazili splošnih razlik glede varnosti in učinkovitosti. O karcinomu skvamoznih celic so poročali pri 1,3 % (2/160) bolnikov, zdravljenih z imikvimodom 3,75 %, ter pri 0,6 % (1/159) bolnikov, zdravljenih z vehiklom. Ta razlika ni bila statistično pomembna.

V nadaljevalni študiji, v kateri so najmanj 14 mesecev opazovali bolnike, ki so se zdravili z imikvimod 3,75 % in pri katerih so lezije na začetku izginile, nato pa niso več prejeli kakršnega koli nadaljnjega zdravljenja AK, se je pri 40,5 % bolnikov pokazala trajna popolna odprava na celotnem zdravljenem področju (bodisi celotnem obrazu ali lasišču). Za imikvimod 3,75 % ni podatkov glede dolgotrajnega izginotja lezij po tem obdobju.

V dveh odprtih, randomiziranih, nadzorovanih študijah so primerjali dolgoročne učinke imikvimoda 5% (in ne s tem 3,75% zdravilom) in lokalnega diklofenaka (3% gel). V teh študijah so se zdravljeni AK predeli nahajali na neporaščenem lasišču ali obrazu s sklenjeno površino približno 40 cm², mediana števila klinično značilnih AK lezij v izhodišču je bila 7. Zdravili v študijah sta bili uporabljeni v skladu z uradnimi priporočili. Te študije so pokazale, da je imikvimod bolj preprečeval histološko napredovanje AK lezij v *in situ* ali invazivni ploščatocelični karcinom (SCC) kot lokalni diklofenak. Poleg tega so te študije podprle uporabo do dveh dodatnih ciklov zdravljenja z imikvimodom v primerih, ko lezije na zdravljenem AK predelu niso v celoti izginile ter v primerih, ko so se AK lezije po uspešnem začetnem zdravljenju z imikvimodom ponovile.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zyclara za vse podskupine pediatrične populacije pri aktinčni keratozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri ljudeh se je manj kot 0,9 % lokalno nanesenega enkratnega odmerka radioaktivno označenega imikvimoda absorbiralo skozi kožo.

Sistemska izpostavljenost (perkutana penetracija) je bila izračunana z določanjem vsebnosti ogljika-14 [¹⁴C] iz imikvimoda v urinu in blatu.

Med farmakokinetično študijo z imikvimod 3,75 % kremo so pri bolnikih z AK, ki so do tri tedne na celotni obraz in/ali lasišče (približno 200 cm²) nanašali 2 vrečici (18,75 mg imikvimoda/dan) na dan, opazili nizko sistemsko absorpcijo imikvimoda. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v 2 tednih, čas do najvišjih koncentracij (T_{max}) je bil med 6 in 9 ur po zadnjem nanosu.

Porazdelitev

Povprečna najvišja serumska koncentracija imikvimoda ob koncu farmakokinetične študije je bila 0,323 ng/ml.

Biotransformacija

Peroralno uporabljen imikvimod se hitro in obsežno presnavlja v dva glavna metabolita.

Izločanje

Majhna količina zdravila, ki se je absorbirala v sistemski obtok, je bila hitro izločena tako z urinom kot blatom s povprečnim razmerjem približno 3 proti 1.

Izračunana navidezna razpolovna doba po lokalnem odmerjanju 3,75 % imikvimod kreme v farmakokinetični študiji je bila približno 29 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, mutagenosti in teratogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V štirimesečni študiji kožne toksičnosti na podganah, so pri odmerkih 0,5 in 2,5 mg/kg opazili znatno zmanjšanje telesne mase in povečanje teže vranice; v štirimesečni študiji na koži miši podobnih učinkov niso opazili. Pri obeh vrstah so, predvsem pri večjih odmerkih, opazili lokalno draženje kože.

V 18-mesečni študiji kancerogenosti na miših z dermalnim nanašanjem trikrat na teden zdravilo ni sprožilo nastanka tumorjev na mestu nanašanja. Le pri samicah je bila pojavnost hepatoceličnih adenomov nekoliko večja kot pri kontrolnih živalih. Pojavnost se ujema z znano stopnjo pojavnosti spontanih tumorjev pri miših, v odvisnosti od starosti živali. Iz tega razloga se ta opažanja štejejo za naključna. Ker ima imikvimod pri ljudeh majhno sistemsko absorpcijo iz kože in ni mutagen, je tveganje za človeka, ki bi izviralo iz sistemske izpostavitve, verjetno nizko. Poleg tega se v dvoletni študiji kancerogenosti pri podganah pri peroralnem dajanju tumorji niso pojavili na nobenem mestu.

Imikvimod krema je bila ovrednotena v biološkem testu fotokarcinogenosti na neporaščenih miših albino, ki so sončnemu ultravijoličnemu sevanju (UVR). Živalim so dajali imikvimod trikrat tedensko, obsevane pa so bile 5 dni tedensko za 40 tednov. Miši so opazovali še dodatnih 12 tednov. V skupini mišk, ki so prejemale nosilec kreme, so se tumorji pojavljali bolj zgodaj in v večjem številu kot v kontrolni skupini, ki je bila manj obsevana. Pomen tega opažanja za človeka ni znan. V primerjavi s skupino, ki je prejemale le vehikel, lokalna uporaba imikvimod kreme pri nobenem odmerku ni povzročila rasti tumorjev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

izostearinska kislina
benzilalkohol
cetilalkohol
stearilalkohol
beli vazelin
polisorbat 60
sorbitan stearat
glicerol
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
ksantanski gumi
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ko so vrečice enkrat odprte, se ne smejo ponovno uporabiti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle po 14, 28 in 56 vrečic za enkratno uporabo iz poliesterske/bele z nizko gostoto polietilena/aluminijske folije, ki vsaka vsebuje 250 mg kreme.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/783/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.08.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 22.03.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zyclara 3,75 % krema
imikvimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 9,375 mg imikvimoda v 250 mg kreme (3,75 %).
En gram kreme vsebuje 37,5 mg imikvimoda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: izostearinska kislina, benzilalkohol, cetilalkohol, stearilalkohol, beli vazelin, polisorbat 60, sorbitan stearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), ksantanski gumi, prečiščena voda.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema
14 vrečic
28 vrečic
56 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
dermalna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo. Zavržite kremo, ki ostane v vrečici po uporabi.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zyclara

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

BESEDILO NA VREČICI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zyclara 3,75 % krema
imikvimod
dermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zyclara 3,75 % krema imikvimod

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zyclara in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zyclara
3. Kako uporabljati zdravilo Zyclara
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zyclara
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zyclara in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zyclara 3,75 % krema vsebuje učinkovino imikvimod, ki je modifikator imunskega odziva (spodbudi imunski sistem pri človeku).

To zdravilo se uporablja za zdravljenje aktinične keratoze pri odraslih.

To zdravilo spodbuja vaš imunski sistem, da proizvaja naravne snovi, ki pomagajo v boju proti aktinični keratozi.

Aktinična keratoza se pojavi kot področja hrapave kože pri ljudeh, ki so bili v življenju prekomerno izpostavljeni soncu. Ta področja so lahko enake barve kot koža ali pa sivkaste, rožnate ali rjave barve. Lahko so ravne in luskaste ali privzdignjene, hrapave, trde in bradavičaste.

To zdravilo se lahko uporablja samo za zdravljenje aktinične keratoze na obrazu in lasišču, če je zdravnik presodil, da je to za vas najprimernejše zdravljenje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zyclara

Ne uporabljajte zdravila Zyclara

- če ste alergični na imikvimod ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Zyclara se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste že kdaj uporabljali to zdravilo ali kakšen drug podoben pripravek drugačne koncentracije.
- če imate avtoimunske bolezni.
- če so vam presadili organ.
- če imate nenormalno krvno sliko.

Splošna navodila, ki jih je treba upoštevati med zdravljenjem

- Če ste imeli pred kratkim operacijo ali ste prejemali zdravila, počakajte, da se predel, ki ga boste zdravili, popolnoma zaceli, preden boste uporabili to zdravilo.
- Preprečite stik z očmi, ustnicami in nosnicami. V primeru nenamernega stika kremo odstranite s spiranjem z vodo.
- Krema je namenjena samo za zunanjo uporabo (na koži obraza ali na lasišču).
- Ne prekoračite priporočenega odmerka kreme.
- Ne pokrivajte zdravljenega predela s povoji ali obvezami po nanosu tega zdravila.
- Če se na področju nanosa kreme pojavi neprijeten občutek, kremo sperite z blagim milom in vodo. Ko težave prenehajo, lahko ponovno začnete z uporabo kreme po običajnem urniku. Kreme ne uporabite pogosteje kot enkrat na dan.
- Med zdravljenjem s tem zdravilom ne uporabljajte svetilk za sončenje ali solarijev ter se izogibajte sončni svetlobi, kolikor je le mogoče. Če greste podnevi na prosto, uporabite sončno kremo ter nosite zaščitna oblačila in klobuk s širokimi kraji.

Lokalne kožne reakcije

Med zdravljenjem z zdravilom Zyclara boste morda občutili lokalne kožne reakcije, ki izvirajo iz njenega lokalnega delovanja na kožo. Te reakcije so lahko znak, da zdravilo deluje.

Med zdravljenjem z zdravilom Zyclara in do dokončne ozdravitve bo zdravljeni predel najverjetneje izgledal opazno drugačno od običajne kože. Obstaja tudi verjetnost začasnega poslabšanja obstoječega vnetja.

To zdravilo lahko pred pojavom lokalnih kožnih reakcij ali med njim povzroči tudi gripi podobne simptome (vključno z utrujenostjo, siljenjem na bruhanje, zvišano telesno temperaturo, bolečinami v mišicah in sklepih ter mrazenjem).

Če se pojavijo gripi podobni simptomi, občutek neugodja ali hude kožne reakcije, lahko vzamete nekaj dni premora. Zdravljenje z imikvimod kremo lahko nadaljujete, ko se kožne reakcije umirijo. Vendar pa v primeru izpuščenih odmerkov ali obdobja premora nobenega od 2-tedenskih ciklusov zdravljenja ne smete podaljšati.

Intenzivnost lokalnih kožnih reakcij je v drugem ciklusu zdravljenja z zdravilom Zyclara običajno manjša kot v prvem ciklusu.

Odziva na zdravljenje ni mogoče ustrezno oceniti, dokler se lokalne kožne reakcije ne umirijo. Nadaljujte z zdravljenem, kot vam je predpisal zdravnik.

To zdravilo lahko razkrije in zdravi aktinične keratoze, ki pred tem niso bile vidne ali otipljive, in ki lahko pozneje izginejo. Z nanašanjem kreme morate nadaljevati skozi celoten ciklus zdravljenja, tudi če se zdi, da so vse aktinične keratoze izginile.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smemo dati otrokom, starim do 18 let, ker varnost in učinkovitost pri bolnikih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov o uporabi imikvimoda pri otrocih in mladostnikih ni na voljo.

Druga zdravila in zdravilo Zyclara

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če prejemate imunosupresivna zdravila, ki zavirajo imunski sistem, se pred začetkom zdravljenja posvetujte z zdravnikom.

Izogibajte se sočasni uporabi zdravila Zyclara s katero koli drugo kremo z imikvimodom na istem predelu zdravljenja.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravnik se bo z vami pogovoril glede tveganj in koristi uporabe zdravila Zyclara med nosečnostjo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov med nosečnostjo.

Ni znano, ali imikvimod prehaja v materino mleko. Zdravila Zyclara ne smete uporabljati, če dojite ali nameravate dojiti. Zdravnik se bo z vami pogovoril, ali naj prenehate dojiti ali prekiniti zdravljenje z zdravilom Zyclara.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Zyclara vsebuje metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, cetilalkohol, stearylalkohol in benzil alkohol

Metilparahidroksibenzoat (E 218) in propilparahidroksibenzoat (E2 16) lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Cetilalkohol in stearylalkohol lahko povzročita lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

To zdravilo vsebuje 5 mg benzil alkohola v vsaki vrečki. Benzil alkohol lahko povzroči alergične reakcije in blago lokalno draženje.

3. Kako uporabljati zdravilo Zyclara

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne uporabljajte tega zdravila, dokler vam zdravnik ne bo pokazal, kako ga pravilno uporabljamo.

To zdravilo se sme uporabljati samo za zdravljenje aktiničnih keratoz na obrazu in lasišču.

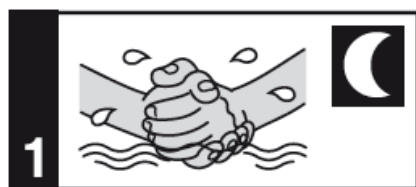
Odmerjanje

To zdravilo nanesite na prizadeti predel enkrat na dan tik pred spanjem.

Najvišji dnevni odmerek je 2 vrečki (500 mg = 2 vrečki po 250 mg vsaka).

Tega zdravila ne nanašajte na predele, katerih površina je večja kot npr. celoten obraz ali neporaščeno lasišče.

Način uporabe



1. Preden se odpravite spat, si umijte roke in zdravljeni predel z blagim milom in vodo. Roke in zdravljeni predel nato skrbno osušite.



2. Tik pred uporabo odprite novo vrečico zdravila Zyclara in iztisnite nekaj kreme na konico prsta. Za en nanos lahko uporabite največ 2 vrečki.



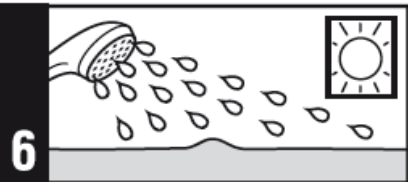
3. Nanesite tanek sloj zdravila Zyclara na zdravljeni predel. Kremo nežno vtirajte v kožo, dokler se popolnoma ne vpije. Pazite, da ne pride v stik z očmi, ustnicami in nosnicami.



4. Po nanosu kreme zavrzite odprto vrečico in si umijte roke z milom in vodo.



5. Pustite zdravilo Zyclara na koži približno 8 ur. V tem času se ne prhajate ali kopajte. Zdravljenega predela ne prekrivajte s povoji ali obvezami.



6. Po 8 urah področje nanosa zdravila Zyclara umijte z blagim milom in vodo.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje začnite z nanašanje kreme enkrat na dan 2 tedna. Temu sledi premor brez zdravljenja, ki traja 2 tedna. Zdravljenje se nato zaključi z nanašanjem kreme enkrat na dan še nadaljnja dva tedna.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Zyclara, kot bi smeli

Če ste nanesli preveč kreme, sperite odvečno kremo z blagim milom in vodo.

Ko izginejo morebitne kožne reakcije, lahko nadaljujete z zdravljenjem po običajnem urniku. Kreme ne smete nanesti pogosteje kot enkrat na dan.

Če ste pomotoma zaužili to zdravilo, nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Zyclara

Če ste pozabili nanesti zdravilo Zyclara, počakajte in kremo nanesite naslednji večer, nato nadaljujte z običajnim urnikom zdravljenja. Kreme ne smete nanesti pogosteje kot enkrat na dan. Posamezen cikel zdravljenja ne sme biti daljši od dveh tednov, tudi če ste pozabili uporabiti odmerke.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Zyclara

Posvetujte se s svojim zdravnikom preden boste prenehali zdravljenje z zdravilom Zyclara.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če se med uporabo tega zdravila pojavi kateri od naslednjih hudih neželenih učinkov:

Hude kožne reakcije (neznana pogostnost) z razjedami ali izpuščaji, ki se najprej pojavijo kot majhne rdeče lise in napredujejo v tarčam podobno obliko ter jih lahko spremljajo simptomi, kot so srbenje, vročina, splošno slabo počutje, boleči sklepi, težave z vidom, pekoč občutek, boleče ali srbeče oči in razjede v ustih. Če se pri vas pojavi kaj od naštetega, takoj prenehajte uporabljati to zdravilo in se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Pri nekaterih posameznikih so opazili zmanjšanje števila krvnih celic (neznana pogostnost). Zaradi zmanjšane števila krvnih celic ste lahko bolj dovzetni za okužbe in pojav modric ali ste bolj utrujeni. Če opazite katerega od teh simptomov, o tem obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih z avtoimunskimi boleznimi se lahko pojavi poslabšanje njihovega stanja. Če opazite kakšno spremembo med zdravljenjem s kremo Zyclara, se posvetujte z zdravnikom.

Če se pojavi gnoj ali drug znak okužbe kože (neznana pogostnost), se posvetujte z zdravnikom.

Številni neželeni učinki tega zdravila izvirajo iz njegovega lokalnega delovanja na kožo. Lokalna reakcija je lahko znak, da zdravilo deluje. Če vaša koža resno reagira na to zdravilo ali povzroči čezmerno nelagodje, prenehajte z uporabo, umijte področje nanosa z blagim milom in vodo ter čim prej obvestite zdravnika ali farmacevta. Morda vam bo priporočil, da prekinete uporabo tega zdravila za nekaj dni (t.j. kratko prekinitev zdravljenja).

V zvezi z uporabo imikvimoda so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- pordelost kože, nastanek krast, luščenje kože, izcedek, suha koža, otekline, razjede na koži in zmanjšana pigmentacija kože na mestu nanosa.

Pogosti (pojavijo se pri 1 od 10 bolnikov)

- druge reakcije na mestu nanosa, npr. vnetje, srbenje, bolečina, pekoč občutek, draženje in izpuščaj;
- otekle bezgavke,
- glavobol,
- omotičnost,
- izguba teka,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- driska,
- bruhanje,
- gripi podobni simptomi,
- zvišana telesna temperatura,
- bolečina,
- bolečine v mišicah in sklepih,
- bolečine v prsih,
- nespečnost,
- utrujenost,
- virusna okužba (herpes simplex),
- zvišanje koncentracije glukoze v krvi.

Občasni (pojavijo se pri 1 od 100 bolnikov)

- spremembe na mestu nanosa, npr. krvavitev, majhne otekline v koži, vnetje, mravljinčenje, povečana občutljivost na dotik, zabrazgotinjenje, občutek toplote, razpakanje kože, mehurčki ali pustule;
- slabotnost,

- drgetanje,
- pomanjkanje energije (letargija),
- občutek neugodja,
- oteklina obraza,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v udih,
- zamašen nos,
- boleče žrelo,
- draženje oči,
- oteklina očesne veke,
- depresija,
- razdražljivost,
- suha usta,
- bolečina v trebuhu.

Redki (pojavi se pri 1 od 1.000 bolnikov)

- poslabšanje avtoimunskih obolenj (bolezen, ki je posledica nenormalnega imunskega odziva, imenujemo avtoimunska bolezen),
- kožne reakcije na oddaljenih mestih.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- spremembe barve kože
Pri nekaterih bolnikih je prišlo do sprememb barve kože na predelu, kjer je bila nanešena krema Zyclara. Čeprav so se te spremembe s časom izboljšale, pa so lahko nekaterih bolnikih trajne.
- izpadanje las
Pri manjšem številu bolnikov je prišlo do izpadanja las na zdravljenem predelu ali v njegovi okolici.
- povišane vrednosti jetrnih encimov
Poročali so o povišanih vrednostih jetrnih encimov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zyclara

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ko so vrečice enkrat odprte, se ne smejo ponovno uporabiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zyclara

- Učinkovina je imikvimod. Ena vrečica vsebuje 9,375 mg imikvimoda v 250 mg kreme (100 mg kreme vsebuje 3,75 mg imikvimoda).
- Druge sestavine zdravila so izostearinska kislina, benzilalkohol, cetilalkohol, stearylalkohol, beli vazelin, polisorbat 60, sorbitan stearat, glicerol, metilparahidroksibenzoat (E 218), propilparahidroksibenzoat (E 216), ksantanski gumi, prečiščena voda (glejte tudi poglavje 2 "Zdravilo Zyclara vsebuje metilparahidroksibenzoat, propilparahidroksibenzoat, cetilalkohol, stearylalkohol in benzil alkohol").

Izgled zdravila Zyclara in vsebina pakiranja

- Ena vrečica zdravila Zyclara 3,75 % krema vsebuje 250 mg bele do svetlo rumene kreme z enotnim videzom.
- Ena škatla vsebuje 14, 28 ali 56 vrečic za enkratno uporabo iz poliesterskega/belega polietilena z nizko gostoto/aluminijske folije. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

Proizvajalec

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 2350 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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
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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.