

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zyclara 3,75% krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 9,375 mg imikwimodu w 250 mg kremu (3,75%)

Jeden gram kremu zawiera 37,5 mg imikwimodu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) 2,0 mg /g kremu

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216) 0,2 mg /g kremu

Alkohol cetylowy 22,0 mg /g kremu

Alkohol stearylowy 31,0 mg /g kremu

Alkohol benzylowy 20,0 mg/g kremu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem.

Krem barwy białej do lekko żółtej o jednolitej konsystencji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zyclara wskazany jest w leczeniu miejscowym widocznych lub wyczuwalnych palpacyjnie, umiejscowionych na twarzy lub łysiejących obszarach owłosionej skóry głowy zmian powstałych w przebiegu rogowacenia słonecznego bez cech przerostu i hiperkeratozy, o typowym przebiegu klinicznym, u dorosłych osób z wydolnym układem immunologicznym, gdy inne możliwości leczenia miejscowego są przeciwwskazane lub mniej odpowiednie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Zyclara (na jedną aplikację nie więcej niż 2 saszetki, po 250 mg imikwimodu w kremie w każdej saszetce) należy nakładać raz na dobę przed snem na obszar skóry objętej leczeniem w dwóch cyklach trwających po 2 tygodnie i rozdzielonych dwutygodniową przerwą w leczeniu, albo zgodnie ze wskazówkami lekarza.

Leczeniem obejmuje skórę całej twarzy lub łysiejące obszary owłosionej skóry głowy.

Miejscowe reakcje skórne w obrębie leczonego miejsca można częściowo przewidzieć. Często wynikają one ze sposobu działania produktu (patrz punkt 4.4). W razie konieczności można uwzględnić kilkudniowy okres przerwy, ze względu na dyskomfort odczuwany przez pacjenta lub nasilenie miejscowej reakcji skórnej. Nie należy jednak przedłużać żadnego z 2-tygodniowych cykli leczenia z powodu pominięcia dawek czy z powodu okresów przerwy w leczeniu.

Podczas leczenia można obserwować przemijające zwiększenie nasilenia rogowacenia słonecznego w wyniku ujawnienia przez imikwimod i leczenia zmian subklinicznych. Do czasu ustąpienia miejscowych reakcji skórnych nie można właściwie ocenić odpowiedzi na leczenie. Pacjenci powinni kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami. Należy kontynuować leczenie do końca cyklu leczenia, nawet jeśli wydaje się, że zmiany związane z rogowaceniem słonecznym ustąpiły.

Wyniki kliniczne zastosowanego leczenia muszą być oceniane po ukończeniu procesu regeneracji leczonej skóry, około 8 tygodnia po zakończeniu leczenia i w odpowiednich odstępach czasu na podstawie oceny klinicznej. Jeśli leczone zmiany po upływie 8 tygodni od zakończenia drugiego cyklu nie w pełni odpowiedzą na leczenie, należy zmiany ocenić jeszcze raz i można rozważyć jeden dodatkowy 2-tygodniowy okres leczenia produktem Zyclara.

Zalecane jest inne leczenie, jeśli leczona zmiana (leczone zmiany) nie wykaże (nie wykażą) wystarczającej odpowiedzi na leczenie kremem Zyclara.

W przypadku wystąpienia nawrotu zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego, które ustąpiły po dwóch 2-tygodniowych cyklach leczenia produktem Zyclara, zmiany można leczyć ponownie przez jeden lub dwa kolejne 2-tygodniowe cykle leczenia z zachowaniem co najmniej 12-tygodniowej przerwy w leczeniu.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek nie byli włączeni do badań klinicznych. Takich pacjentów należy monitorować pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Zyclara w leczeniu rogowacenia słonecznego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Imikwimod przeznaczony jest wyłącznie do stosowania miejscowego. Należy unikać kontaktu z oczami, wargami i nozdrzami.

Miejsca leczonego nie należy bandażować ani zasłaniać w żaden inny sposób.

Lekarz przepisujący lek powinien pokazać pacjentowi, jak należy prawidłowo nakładać produkt Zyclara, aby korzyści z leczenia były jak największe.

Produkt Zyclara należy nakładać raz na dobę przed snem w leczonym miejscu i pozostawiać na skórze przez około 8 godzin. W tym czasie należy unikać kąpieli i korzystania z prysznica. Przed nałożeniem kremu pacjent powinien umyć skórę w leczonym miejscu, używając łagodnego mydła i wody, a następnie dokładnie osuszyć. Produkt Zyclara należy nakładać cienką warstwą na cały obszar skóry objętej leczeniem i wcierać do całkowitego wniknięcia produktu w skórę. Na leczone miejsce (skórę całej twarzy lub skórę głowy, ale nie obu) można nałożyć zawartość nie więcej niż 2 saszetek produktu Zyclara w ciągu doby. Pozostałą zawartość otwartej saszetki należy wyrzucić i nie używać jej ponownie. Produkt Zyclara należy pozostawić na skórze przez około 8 godzin; po tym czasie należy konieczne usunąć krem, myjąc leczone miejsce oraz ręce łagodnym mydłem i wodą.

Przed nałożeniem i po nałożeniu kremu należy dokładnie umyć ręce.

Pominięcie dawki leku

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien poczekać do najbliższego wieczoru, nałożyć produkt Zyclara na skórę, a następnie kontynuować kurację według zwykłego schematu leczenia. Kremu nie należy nakładać częściej niż raz na dobę. Żadnego z cykli leczenia nie należy wydłużać powyżej 2 tygodni z powodu pominięcia dawek czy z powodu przerw w leczeniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne zalecenia dotyczące leczenia

Aby ustalić odpowiednią metodę leczenia, należy wykonać biopsję zmian o wyglądzie nietypowym dla rogowacenia słonecznego lub podejrzanych o zezłośliwienie. Należy unikać kontaktu produktu z oczami, wargami i nozdrzami, ponieważ nie oceniano imikwimodu w leczeniu rogowacenia

słonecznego powiek, wewnętrznej powierzchni nozdrzy czy uszu lub warg poza granicą rąbka czerwieni wargowej.

Nie zaleca się stosowania imikwimodu do czasu wygojenia się skóry po terapii wcześniej stosowanymi produktami leczniczymi lub po leczeniu chirurgicznym. Stosowanie go na uszkodzoną skórę może spowodować zwiększone ogólnoustrojowe wchłanianie imikwimodu prowadzące do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.8 i 4.9).

Ze względu na zwiększoną podatność na powstanie oparzeń słonecznych pacjentów zachęca się do stosowania kremów z filtrami. Podczas leczenia produktem Zyclara powinni też starać się unikać ekspozycji na naturalne lub sztuczne (łóżka opalające albo fototerapia UVA/UVB) światło słoneczne, albo ją zminimalizować. Leczoną powierzchnię skóry należy chronić przed narażeniem na promieniowanie słoneczne.

Nie zaleca się stosowania imikwimodu w leczeniu rogowacenia słonecznego z cechami znacznej hiperkeratozy lub przerostu (np. w przypadku rogów skórnych).

Miejscowe reakcje skórne

Podczas leczenia i do czasu wygojenia się zmian wygląd skóry zmienionej chorobowo może znacząco różnić się od wyglądu zdrowej skóry. Miejscowe reakcje skórne występują często, ale ich nasilenie na ogół zmniejsza się w trakcie leczenia albo ustępują całkowicie po zaprzestaniu stosowania imikwimodu w kremie. W rzadkich przypadkach, zaledwie po kilkakrotnym nałożeniu imikwimodu w kremie mogą wystąpić silne miejscowe reakcje zapalne, w tym w postaci nadżerek i sączących zmian.

Istnieje związek między nasileniem miejscowych reakcji skórnych (np. rumienia) a wskaźnikiem całkowitego ustąpienia zmian chorobowych. Wspomniane reakcje skórne mogą wynikać z pobudzenia miejscowej odpowiedzi immunologicznej. Ponadto imikwimod może spowodować zaostrzenie zmian skórnych o charakterze zapalnym. Można uwzględnić kilkudniową przerwę w leczeniu, jeśli jest to konieczne, ze względu na dyskomfort odczuwany przez pacjenta lub nasilenie reakcji skórnej. Leczenie imikwimodem w kremie można wznowić, gdy reakcja skórna się zmniejszy. Nasilenie miejscowych reakcji skórnych jest zwykle słabsze w drugim niż w pierwszym cyklu leczenia produktem Zyclara.

Reakcje ogólnoustrojowe

Podmiotowe i przedmiotowe objawy przypominające grypę (takie jak zmęczenie, nudności, gorączka, bóle mięśni, bóle stawów i dreszcze) mogą towarzyszyć silnym miejscowym reakcjom skórnym lub nawet je poprzedzać. W takim wypadku należy rozważyć przerwanie terapii lub dostosowanie dawki (patrz punkt 4.8).

Pacjentów z obniżoną rezerwą układu krwiotwórczego należy monitorować pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza (patrz punkt 4.8).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności serca, wątroby lub nerek nie byli włączeni do badań klinicznych. Takich pacjentów należy monitorować pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza.

Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem odporności i (lub) z chorobami z autoagresji

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Zyclara u pacjentów z upośledzeniem odporności (np. po przeszczepieniu narządu) i (lub) u pacjentów z chorobami z autoagresji. Dlatego u tych osób należy zachować ostrożność w przypadku stosowania imikwimodu w kremie (patrz punkt 4.5). W tej grupie pacjentów zaleca się dokonanie bilansu korzyści z leczenia imikwimodem i zagrożeń wynikających z ryzyka odrzucenia przeszczepu lub wystąpieniem reakcji „przeszczep przeciwko biorcy” albo pogorszenia choroby z autoagresji.

Ponowne leczenie

Informacje dotyczące ponownego leczenia zmian w przebiegu rogowacenia słonecznego w przypadku nawrotu zmian, które wcześniej ustąpiły po stosowaniu dwóch 2-tygodniowych cykli leczenia produktem Zyclara, podano w punkcie 4.2 i 5.1.

Substancje pomocnicze

Alkohol stearylowy i alkohol cetylowy mogą wywoływać reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry). Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne i łagodne miejscowe podrażnienie. Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) i propylu parahydroksybenzoesan (E 216) mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Dotyczy to również badań z zastosowaniem immunosupresyjnych produktów leczniczych. Interakcje z produktami leczniczymi o działaniu ogólnym mogą być ograniczone ze względu na minimalne wchłanianie imikwimodu w kremie przez skórę.

Z powodu immunomodulujących właściwości imikwimodu w kremie, należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne (patrz punkt 4.4).

Należy unikać stosowania na tym samym obszarze skóry produktu Zyclara jednocześnie z innymi preparatami imikwimodu w kremie, gdyż zawierają one tę samą substancję czynną (imikwimod) i mogą zwiększać ryzyko miejscowych reakcji skórnych oraz ich nasilenie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Należy zachować ostrożność w przypadku ordynowania leku Zyclara kobietom w ciąży. Produkt Zyclara można stosować w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści usprawiedliwiają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy imikwimod i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Zyclara biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych, nie jest znane potencjalne ryzyko stosowania produktu u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zyclara nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Przytoczone poniżej dane odzwierciedlają skutki ekspozycji na produkt Zyclara lub jego podłoże u 319 osób rekrutowanych do dwóch badań z podwójnie ślełą próbą. Uczestnicy badań nakładali zawartość nie więcej niż dwóch saszetek z 3,75% kremem Zyclara lub samym podłożem kremu raz na dobę na zmienioną chorobowo skórę (skórę całej twarzy lub na łysiejące obszary owłosionej skóry głowy, ale nie obu) w dwóch trwających 2 tygodnie cyklach leczenia rozdzielonych dwutygodniową przerwą w leczeniu.

U większości pacjentów (159/160) stosujących produkt Zyclara w leczeniu rogowacenia słonecznego w badaniach klinicznych wystąpiły miejscowe reakcje skórne (najczęściej rumień, strupienie oraz złuszczenie i (lub) suchość skóry) w miejscu nałożenia. Jednak tylko u 11% (17/160) pacjentów

uczestniczących w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Zyclara konieczne były przerwy w leczeniu ze względu na miejscowe działania niepożądane. Pacjenci leczeni produktem Zyclara w badaniach klinicznych zgłaszali występowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym bólów głowy 6% (10/160) i zmęczenia 4% (7/160).

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Dane przedstawione w tabeli poniżej odzwierciedlają:

- skutki ekspozycji na produkt Zyclara lub jego podłoże we wspomnianych wyżej badaniach (działania niezbyt częste do bardzo częstych oraz działania występujące z częstością większą po zastosowaniu podłoża).
- działania występujące po zastosowaniu kremu o stężeniu 5%

Częstość występowania określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$);

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacji układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	opryszczka pospolita
	Niezbyt często	zakażenie
		krosty
	Częstość nieznana	zakażenie skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	powiększenie węzłów chłonnych
	Częstość nieznana	obniżenie stężenia hemoglobiny
		zmniejszenie liczby krwinek białych
		zmniejszenie liczby neutrofilów
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	zmniejszenie liczby płytek krwi
		zaostrenie chorób autoimmunologicznych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	jadłowstręt
		zwiększenie stężenia glukozy we krwi
Zaburzenia psychiczne	Często	bezsenna
	Niezbyt często	depresja
		drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy
		zawroty głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	podrażnienie spojówek
		obrzęk powiek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	obrzęk błony śluzowej nosa
		ból gardła i krtani
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności
		biegunka
		wymioty
	Niezbyt często	suchość w ustach
		ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	rumień
		strupienie
		złuszczenie skóry
		obrzęk skóry

		owrzodzenie skóry
		hipopigmentacja (odbarwienie) skóry
	Często	zapalenie skóry
	Niezbyt często	obrzęk twarzy
	Rzadko	reakcje skórne w miejscach odległych
	Częstość nieznana	łysienie
		rumień wielopostaciowy
		zespół Stevensa-Johnsona
		postać skórna tocznia rumieniowatego
		hiperpigmentacja (przebarwienie) skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	ból mięśni
		ból stawów
	Niezbyt często	ból pleców
		ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	rumień w miejscu nałożenia
		strupienie skóry w miejscu nałożenia
		złuszczenie skóry w miejscu nałożenia
		suchość skóry w miejscu nałożenia
		obrzęk skóry w miejscu nałożenia
		owrzodzenie skóry w miejscu nałożenia
		obecność wydzieliny w miejscu nałożenia
	Często	reakcja w miejscu nałożenia
		świąd w miejscu nałożenia
		ból w miejscu nałożenia
		obrzeczenie w miejscu nałożenia
		pieczenie w miejscu nałożenia
		podrażnienie w miejscu nałożenia
		wysypka w miejscu nałożenia
		zmęczenie
		gorączka
		objawy grypopodobne
		ból
		ból w klatce piersiowej
	Niezbyt często	zapalenie skóry w miejscu nałożenia
		krwawienie w miejscu nałożenia
		zmiany grudkowe w miejscu nałożenia
		parestezje w miejscu nałożenia
		przeczulica w miejscu nałożenia
		stan zapalny w miejscu nałożenia
		bliznowacenie w miejscu nałożenia
		uszkodzenie skóry w miejscu nałożenia
		zmiany pęcherzykowe w miejscu nałożenia
		ucieplenie skóry w miejscu nałożenia
		osłabienie
		dreszcze
		ospałość
		uczucie dyskomfortu
		stan zapalny

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zaburzenia krwi

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w kremie o stężeniu 5% obserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych, bezwzględnej liczby neutrofilów i płytek

krwi. Zmian tych nie uznano za istotne klinicznie u pacjentów z prawidłową rezerwą układu krwiotwórczego. Nie prowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z obniżoną rezerwą układu krwiotwórczego. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki pogorszenia parametrów hematologicznych, wymagające interwencji klinicznej.

Zakażenia skóry

Obserwuje się zakażenia skóry podczas leczenia imikwimodem. Mimo, że nie występują ciężkie objawy należy zawsze brać pod uwagę możliwość zakażenia uszkodzonej skóry.

Hipopigmentacja i hiperpigmentacja

Istnieją doniesienia o przypadkach ograniczonej hipopigmentacji i hiperpigmentacji skóry po zastosowaniu imikwimodu w kremie o stężeniu 5%. Informacje uzyskane podczas obserwacji kontrolnej wskazują na to, że u niektórych pacjentów te zmiany zabarwienia skóry mogą być trwałe.

Reakcje skórne w miejscach odległych

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem imikwimodu w postaci kremu 5%, rzadko zgłaszano reakcje skórne w miejscach odległych, w tym rumień wielopostaciowy.

Łysienie

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania imikwimodu w postaci kremu 5% w leczeniu rogowacenia słonecznego stwierdzono występowanie łysienia w miejscu leczonym lub otaczającym je miejscu z częstością 0,4% (5/1214).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na to, że stosowany miejscowo imikwimod w kremie wchłania się w minimalnym stopniu, przedawkowanie produktu z wystąpieniem objawów ogólnoustrojowych jest mało prawdopodobne. W badaniach na królikach wykazano, że śmiertelna dawka imikwimodu nakładanego na skórę jest większa niż 5 g/kg m.c. Długotrwałe przedawkowanie stosowanego miejscowo imikwimodu w kremie może wywołać ciężkie miejscowe reakcje skórne i przyczynić się do zwiększenia ryzyka wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych.

Po przypadkowym spożyciu pojedynczej dawki imikwimodu wynoszącej 200 mg (co odpowiada zawartości ponad 21 saszetek produktu Zyclara) mogą wystąpić nudności, wymioty, bóle głowy, bóle mięśni i gorączka. Do najcięższych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po wielokrotnym doustnym przyjęciu wielokrotnych dawek wynoszących ≥ 200 mg należało niedociśnienie, które ustąpiło po podaniu płynów doustnie lub dożylnie.

Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki i chemioterapeutyki do stosowania dermatologicznego, leki przeciwwirusowe, kod ATC: D06BB10

Farmakodynamika produktu

Imikwimod jest modulatorem odpowiedzi immunologicznej. Jest on głównym elementem leków pochodnych imidazolin. Badania wysycenia wiązań sugerują, że na komórkach odpowiedzi

immunologicznej istnieją receptory błonowe dla imikwimodu; są to tak zwane receptory „toll-like” (TLR) 7 i 8. Imikwimod indukuje uwolnienie interferonu alfa (IFN- α) oraz innych cytokin z różnych komórek ludzkich i zwierzęcych (np. z ludzkich monocytów i (lub) makrofagów i keratynocytów). Podanie miejscowe w badaniach *in vivo* imikwimodu w kremie na skórę u myszy powodowało zwiększenie stężenia IFN oraz czynnika martwicy nowotworów (TNF) w porównaniu z ich stężeniem w skórze nieleczonych myszy. Grupa indukowanych cytokin jest różna w zależności od tkanek, z których pochodzą komórki. Ponadto do uwolnienia cytokin dochodziło po nałożeniu na skórę i podaniu doustnym imikwimodu u różnych zwierząt laboratoryjnych oraz u ludzi uczestniczących w badaniach. W badaniach na modelach zwierzęcych imikwimod skutecznie zwalczał zakażenia wirusowe i działał przeciwnowotworowo, głównie w wyniku indukowania uwalniania interferonu alfa i innych cytokin.

Dane uzyskane u ludzi również wskazują na zwiększenie stężenia w organizmie interferonu alfa oraz innych cytokin po miejscowym podaniu imikwimodu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność działania imikwimodu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną stosującą samo podłoże kremu. U pacjentów stwierdzono 5–20 typowych, widocznych lub wyczuwalnych palpacyjnie zmian charakterystycznych dla rogowacenia słonecznego na przekraczającym 25 cm² obszarze skóry twarzy lub łysiejącym obszarze owłosionej skóry głowy. U 319 osób z rogowaceniem słonecznym zastosowano raz na dobę nie więcej niż 2 saszetki imikwimodu w postaci kremu 3,75% lub podłoże tego kremu w dwóch 2-tygodniowych cyklach leczenia rozdzielonych 2-tygodniową przerwą w leczeniu. W zestawionych razem badaniach podczas wizyty wyznaczonej 8 tygodni po terapii wskaźnik całkowitego ustąpienia zmian na twarzy lub na łysiejącym obszarze owłosionej skóry głowy, leczonych imikwimodem w postaci kremu 3,75% wyniósł, 35,6% (57/160 pacjentów, CI 28,2%; 43,6%), a leczonych podłożem kremu: 6,3% (10/159 pacjentów, CI 3,1%; 11,3%). Między pacjentami w wieku co najmniej 65 lat a osobami młodszymi nie obserwowano w sumie żadnych różnic w zakresie bezpieczeństwa czy skuteczności leczenia. Przypadki raka płaskonabłonkowego skóry (ang. *Squamous cell carcinoma*, SCC) zgłoszono u 1,3% (2/160) pacjentów leczonych 3,75% imikwimodem i u 0,6% (1/159) osób stosujących podłoże kremu. Różnica ta nie była statystycznie istotna.

W badaniu dotyczącym obserwacji kontrolnej (bez żadnych leków stosowanych w leczeniu rogowacenia słonecznego) prowadzonej przez co najmniej 14 miesięcy u pacjentów, u których początkowo zmiany ustąpiły po terapii 3,75% imikwimodem, u 40,5% osób stwierdzono trwałe i całkowite ustąpienie zmian na całym leczonym obszarze skóry (całej twarzy lub owłosionej skóry głowy). Poza tymi danymi nie ma innych informacji dotyczących 3,75% imikwimodu na temat długotrwałego wyleczenia zmian.

W dwóch otwartych, kontrolowanych, randomizowanych badaniach klinicznych porównywano długotrwałe wyniki leczenia 5% imikwimodem (ale nie 3,75% produktem) do leczenia diklofenakiem stosowanym miejscowo (3% żel). W badaniach tych leczone obszary rogowacenia słonecznego o ciągłej powierzchni około 40 cm², były zlokalizowane na nieowłosionej skórze głowy lub twarzy i ze średnią liczbą 7 początkowych zmian rogowacenia słonecznego o typowym przebiegu klinicznym. Leczenie stosowano zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Wyniki badań wykazały, że imikwimod był lepszy w zapobieganiu histologicznej progresji zmian rogowacenia słonecznego do postaci przedinwazyjnej (*in situ*) lub inwazyjnej raka płaskonabłonkowego, niż diklofenak stosowany miejscowo. Ponadto, badania te poparły stosowanie dwóch dodatkowych cykli leczenia imikwimodem gdy zmiany w przebiegu rogowacenia słonecznego nie ustąpiły całkowicie lub jeśli nastąpił nawrót zmian po wcześniejszym pomyślnym leczeniu imikwimodem.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku złożenia wyników badań dla produktu Zyclara z udziałem wszystkich grup w populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu rogowacenie słoneczne (patrz punkt 4.2 z informacją o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mniej niż 0,9% podanej miejscowo jednorazowej dawki znakowanego radioizotopem imikwimodu wchłonęło się przez skórę u ludzi.

Stopień ekspozycji ustrojowej na lek (przenikania przez skórę) wyliczono na podstawie odzyskanego z moczu i kału izotopu węgla [^{14}C] ze znakowanego nim imikwimodu.

Podczas badania farmakokinetycznego imikwimodu w postaci kremu 3,75%, po trwającym nie dłużej niż 3 tygodnie okresie stosowania zawartości 2 saszetek (18,75 mg imikwimodu) na dobę na skórę całej twarzy i (lub) lub skórę owłosionej głowy (obszar wielkości około 200 cm²) u pacjentów z rogowaceniem słonecznym obserwowano niewielkie wchłanianie ogólne imikwimodu. Stężenie stanu stacjonarnego uzyskano w ciągu 2 tygodni, a czas jaki upłynął do osiągnięcia największego stężenia (Tmaks) wahał się w zakresie od 6 do 9 godzin po ostatnim nałożeniu.

Dystrybucja

Średnie maksymalne stężenie imikwimodu w surowicy na koniec badania farmakokinetycznego wynosiło 0,323 ng/ml.

Metabolizm

Imikwimod podawany doustnie jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do dwóch głównych metabolitów.

Wydalenie

Niewielka ilość produktu leczniczego wchłonięta do układu krążenia była szybko wydalana zarówno z moczem jak i z kałem średnio w stosunku około 3 do 1.

W badaniu farmakokinetycznym wyliczono, że pozorny okres półtrwania po miejscowym podaniu imikwimodu w postaci 3,75% kremu wynosi około 29 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, mutagenności i działania teratogennego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W trwającym cztery miesiące badaniu toksycznego wpływu imikwimodu po nałożeniu na skórę u szczurów obserwowano znaczne zmniejszenie masy ciała i zwiększenie masy śledziony po zastosowaniu imikwimodu w dawkach 0,5 i 2,5 mg/kg m.c. Podobnych działań nie obserwowano podczas czteromiesięcznego badania wpływu imikwimodu podawanego na skórę u myszy. U zwierząt obu gatunków obserwowano miejscowe podrażnienie skóry, zwłaszcza podczas stosowania większych dawek leku.

W trwającym 18 miesięcy badaniu działania rakotwórczego u myszy, lek nakładany na skórę przez trzy dni w tygodniu, nie indukował zmian nowotworowych w miejscu nałożenia. Jedynie u samic myszy częstość występowania gruczolaków wątrobowokomórkowych była nieco większa niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania tych zmian zgadzała się w znacznym stopniu z częstością występowania szeregu nowotworów, o których wiadomo, że rozwijają się samoistnie u myszy odpowiednio do ich wieku. Z tego względu powyższe wyniki uważane są za przypadkowe. U ludzi imikwimod w nieznacznym stopniu wchłania się przez skórę i nie ma działania mutagennego, dlatego jakiegokolwiek ryzyko związane z ekspozycją ustrojową na lek jest prawdopodobnie niewielkie. Ponadto w trwającym 2 lata badaniu działania rakotwórczego leku u szczurów nie stwierdzono rozwoju żadnych zmian nowotworowych.

Fotorakotwórcze działanie imikwimodu w kremie oceniano metodami biologicznymi u bezwłosych myszy albinosów narażonych na sztuczne słoneczne promieniowanie ultrafioletowe (UVR). Zwierzętom nakładano na skórę imikwimod w kremie trzy razy w tygodniu i naświetlano je przez

5 dni w tygodniu przez 40 tygodni. Myszy obserwowano dodatkowo przez 12 tygodni. Stwierdzono wcześniejsze i liczniejsze występowanie nowotworów w grupie myszy, którym nakładano samo podłoże kremu, w porównaniu z grupą kontrolną narażoną na małą dawkę UVR. Znaczenie tego zjawiska dla ludzi nie jest znane. Miejscowe stosowanie imikwimodu w kremie w porównaniu ze stosowaniem miejscowym samego podłoża kremu nie powodowało nasilenia wzrostu nowotworu, niezależnie od dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas izostearynowy
Alkohol benzylowy
Alkohol cetylowy
Alkohol stearylowy
Parafina miękka biała
Polisorbat 60
Sorbitanu Stearynian
Glicerol
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E216)
Guma ksantanowa
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Zawartości raz otwartej saszetki nie można używać ponownie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka z 14, 28 i 56 saszetkami jednorazowego użytku z folii poliestrowej/białego polietylenu o niskiej gęstości/folii aluminiowej, zawierającymi po 250 mg kremu. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatriis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/783/001-003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/08/2012
Data przedłużenia pozwolenia: 22/03/2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTARCZANIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zyclara 3,75% krem
imikwimod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda saszetka zawiera 9,375 mg imikwimodu w 250 mg kremu (3,75%).
Każdy gram kremu zawiera 37,5 mg imikwimodu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas izostearynowy, alkohol benzylowy, alkohol cetylowy, alkohol stearylowy, parafina miękka biała, polisorbat 60, sorbitanu stearynian, glicerol, metylu parahydroksybenzoesan (E 218), propylu parahydroksybenzoesan (E 216), guma ksantanowa, woda oczyszczona.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Krem
14 saszetek
28 saszetek
56 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie na skórę

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Po użyciu należy wyrzucić saszetkę z pozostałością kremu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zyclara

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TREŚĆ INFORMACJI PODANEJ NA SASZETCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zyclara 3,75% krem
imikwimod
Podanie na skórę

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zyclara 3,75% krem imikwimod

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zyclara i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zyclara
3. Jak stosować lek Zyclara
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zyclara
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zyclara i w jakim celu się go stosuje

Zyclara 3,75% krem zawiera substancję czynną imikwimod, która modyfikuje odpowiedź immunologiczną [stymuluje ludzki układ immunologiczny (odpornościowy)].

Lek ten stosowany jest w leczeniu rogowacenia słonecznego u osób dorosłych.

Lek ten pobudza układ odpornościowy do wytwarzania naturalnych substancji pomagających organizmowi zwalczać zmiany związane z rogowaceniem słonecznym.

Rogowacenie słoneczne to choroba, w której u ludzi, którzy byli narażeni na długotrwałe działanie promieniowania słonecznego w ciągu życia, powstają na skórze szorstkie miejsca. Niektóre z tych zmian mogą mieć takie samo zabarwienie jak zdrowa skóra, mogą też być szarawe, różowe, czerwone lub brązowe. Zmiany te mogą być płaskie i łuskowate lub wypukłe, szorstkie, twarde i podobne do brodawek.

Lek ten należy stosować w leczeniu zmian powstałych w przebiegu rogowacenia słonecznego na skórze twarzy lub owłosionej skórze głowy, jeśli lekarz zdecydował, że taka terapia będzie najbardziej odpowiednia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zyclara

Kiedy nie stosować leku Zyclara

Jeśli pacjent ma uczulenie na imikwimod lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zyclara, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- jeśli pacjent wcześniej stosował ten lek lub podobne leki o innym stężeniu;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia autoimmunologiczne;

- jeśli pacjent jest po przeszczepieniu narządu;
- jeśli skład krwi pacjenta jest nieprawidłowy.

Ogólne zalecenia dotyczące leczenia

- Jeśli u pacjenta niedawno przeprowadzono operację lub stosowano leczenie farmakologiczne, przed nałożeniem tego leku należy poczekać, aż zagoi się skóra w miejscu, które ma być leczone.
- Należy unikać kontaktu z oczami, wargami i nozdrzami. W razie przypadkowego kontaktu należy usunąć krem, spłukując go wodą.
- Krem należy stosować wyłącznie zewnętrznie (na skórę twarzy lub skórę głowy).
- Nie należy używać kremu w ilości większej niż zalecona przez lekarza.
- Po nałożeniu tego leku, leczonego miejsca nie należy zakrywać bandażem ani innymi opatrunkami.
- Jeżeli objawy w leczonym miejscu staną się zbyt uciążliwe, należy zmyć krem wodą z łagodnym mydłem. Po ustąpieniu dolegliwości można wznowić stosowanie kremu według zaleconego schematu. Kremu nie należy nakładać częściej niż raz na dobę.
- Podczas leczenia tym lekiem nie należy korzystać z lamp kwarcowych ani łóżek opalających. W miarę możliwości należy unikać ekspozycji na światło słoneczne. Podczas przebywania na świeżym powietrzu należy nosić odzież ochronną i nakrycia głowy z szerokim rondem.

Miejscowe reakcje skórne

Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić miejscowe reakcje skórne wynikające ze sposobu działania leku na skórę. Reakcje te mogą oznaczać, że lek działa w sposób zamierzony.

Podczas stosowania leku Zyclara do czasu zagojenia zmian chorobowych, leczone miejsce może się znacząco różnić od zdrowej skóry. Istnieje także możliwość przemijającego nasilenia istniejących zmian zapalnych.

Lek ten może również wywoływać objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, nudności, gorączkę, bóle mięśni i stawów oraz dreszcze) w tym samym czasie, co miejscowe reakcje skórne lub przed ich wystąpieniem.

Jeśli wystąpią objawy grypopodobne, uczucie dyskomfortu lub intensywne miejscowe reakcje skórne, można zastosować kilkudniowy okres przerwy w leczeniu. Leczenie kremem z imikwimodem można wznowić po wystąpieniu umiarkowanej reakcji skórnej. Jednak żaden dwutygodniowy okres leczenia nie powinien być przedłużony z powodu pominięcia dawek lub przerw w leczeniu.

Intensywność reakcji skórnych w drugim okresie leczenia jest na ogół mniejsza niż w pierwszym okresie leczenia lekiem Zyclara.

Do czasu ustąpienia miejscowych reakcji skórnych nie można właściwie ocenić odpowiedzi na leczenie. Należy kontynuować leczenie zgodnie z zaleceniami.

Lek ten może ujawnić i leczyć zmiany powstałe w przebiegu rogowacenia słonecznego, które wcześniej nie były widoczne ani wyczuwalne. Zmiany te mogą później ustąpić. Należy kontynuować stosowanie leku przez cały cykl leczenia, nawet jeśli wydaje się, że zmiany związane z rogowaceniem słonecznym ustąpiły.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie powinien być podawany dzieciom w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa jego stosowania ani skuteczności u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania imikwimodu u dzieci i młodzieży.

Lek Zyclara a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jeśli pacjent stosuje produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym, które hamują układ immunologiczny, powinien o tym powiedzieć lekarzowi przed rozpoczęciem leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leku Zyclara i innego kremu z imikwimodem w tym samym leczonym miejscu.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Lekarz omówi ryzyko i korzyści stosowania leku Zyclara podczas ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują bezpośrednio lub pośrednio na szkodliwe działania w ciąży.

Nie wiadomo czy imikwimod przenika do mleka kobiecego. Nie należy stosować leku Zyclara jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią. Lekarz omówi czy należy zaprzestać karmienia piersią czy przerwać leczenie lekiem Zyclara.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prawdopodobnie lek ten nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Zyclara zawiera metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan, alkohol cetylowy, alkohol stearylowy i alkohol benzylowy.

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) i propylu parahydroksybenzoesan (E 216) mogą powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie typu opóźnionego). Alkohol stearylowy i alkohol cetylowy mogą wywoływać reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry).

Lek zawiera 5 mg alkoholu benzylowego w każdej saszetce. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne i łagodne miejscowe podrażnienie.

3. Jak stosować lek Zyclara

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Nie należy stosować tego leku dopóki lekarz nie pokaże, w jaki sposób należy to robić prawidłowo.

Lek ten należy stosować wyłącznie na zmiany o charakterze rogowacenia słonecznego umiejscowione na twarzy i skórze głowy.

Dawkowanie

Lek ten należy nakładać na zmienione chorobowo miejsce raz na dobę przed snem.

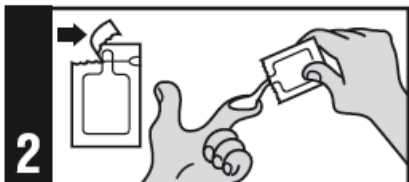
Maksymalna dawka dobową to 2 saszetki (500 mg = 2 saszetki po 250 mg każda).

Nie należy nakładać tego leku na powierzchnię większą niż powierzchnia skóry całej twarzy lub łysiejące obszary owłosionej skóry głowy.

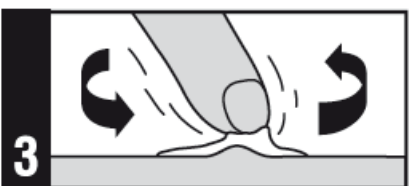
Sposób podawania



1. Przed snem należy starannie umyć ręce oraz miejsce leczone wodą i łagodnym mydłem. Należy dokładnie osuszyć ręce i miejsce leczone.



2. Następnie, tuż przed zastosowaniem, należy otworzyć saszetkę z kremem Zyclara i wycisnąć jej zawartość na opuszki palców. Nie należy jednorazowo stosować więcej niż zawartość 2 saszetek.



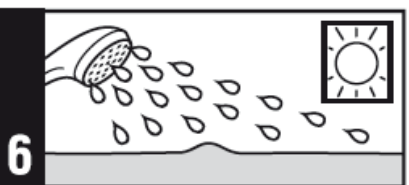
3. Leczone miejsce należy posmarować cienką warstwą kremu Zyclara. Krem należy delikatnie wsmarować w skórę, dopóki całkowicie się nie wchłonie. Należy unikać kontaktu z oczami, wargami i nozdrzami.



4. Po nałożeniu kremu otwartą saszetkę należy wyrzucić. Następnie należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.



5. Krem Zyclara należy pozostawić na skórze przez około 8 godzin. W tym czasie nie należy korzystać z prysznica ani moczyć miejsca leczonego. Leczonego miejsca nie należy zakrywać bandażem ani innymi opatrunkami.



6. Po upływie około 8 godzin miejsce posmarowane kremem Zyclara należy umyć wodą i łagodnym mydłem

Czas trwania leczenia

Leczenie rozpoczyna się od nakładania kremu raz na dobę przez dwa tygodnie. Następnie należy przerwać stosowanie leku na dwa tygodnie. Po czym należy zakończyć kurację, ponownie nakładając krem na skórę raz na dobę przez kolejne dwa tygodnie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zyclara

W razie nałożenia zbyt dużej ilości kremu należy zmyć jego nadmiar wodą i łagodnym mydłem. Po ustąpieniu reakcji skórnych leczenie można kontynuować według zaleconego schematu. Kremu nie należy nakładać częściej niż raz na dobę.

W razie przypadkowego połknięcia tego leku należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Zyclara

W przypadku pominięcia dawki leku Zyclara należy odczekać do najbliższego wieczoru, nałożyć krem, a następnie kontynuować leczenie według zwykłego schematu. Kremu nie należy nakładać

częściej niż raz na dobę. Każdy cykl leczenia nie powinien trwać dłużej niż dwa tygodnie, nawet gdy pominięto dawki leku.

Przerwanie stosowania leku Zyclara

Przed przerwaniem leczenia kremem Zyclara należy poradzić się lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli podczas stosowania tego leku wystąpią którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast poszukać pomocy medycznej:

ciężkie reakcje skórne (częstość nieznana) ze zmianami lub plamami na skórze początkowo wyglądającymi jak niewielkie zaczerwienienia przybierające z czasem postać małych punkcików, którym mogą towarzyszyć objawy takie jak świąd, gorączka, ogólne złe samopoczucie, bóle stawów, problemy z widzeniem, pieczenie, ból lub swędzenie oczu oraz owrzodzenia jamy ustnej.

W przypadku pojawienia się takich objawów, należy zaprzestać stosowania tego leku i natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

U niektórych osób odnotowano zmniejszenie liczby komórek krwi (częstość nieznana). Może to wiązać się ze zwiększeniem podatności na zakażenie, skłonnością do wylewów podskórnych lub uczuciem zmęczenia. W przypadku zauważenia któregośkolwiek z wymienionych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami autoimmunologicznymi, może dojść do pogorszenia ich stanu. Jeśli podczas leczenia kremem Zyclara pacjent zauważy jakąkolwiek zmianę, powinien o tym powiedzieć lekarzowi.

Należy poinformować lekarza, jeśli pojawi się ropa lub wystąpią inne objawy wskazujące na zakażenie skóry (częstość nieznana).

Przyczyną wielu z wymienionych działań niepożądanych tego leku jest jego miejscowe działanie na skórę. Pojawienie się miejscowych reakcji skórnych może oznaczać, że lek działa w sposób zamierzony. Jeśli reakcja skóry na ten lek jest bardzo nasilona lub zbyt uciążliwa, należy zaprzestać stosowania kremu i umyć miejsce leczone wodą z łagodnym mydłem. Następnie należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, który może zalecić przerwanie stosowania tego leku przez kilka dni (tj. zrobienie krótkiej przerwy w leczeniu).

Podczas stosowania imikwimodu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób stosujących lek)

- zaczerwienienie skóry, strupienie, łuszczenie się skóry, pojawienie się wydzieliny, suchość skóry, obrzęk skóry, owrzodzenie skóry oraz odbarwienie skóry (zmniejszenie ilości barwnika) w miejscu nałożenia leku.

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób stosujących lek)

- inne reakcje w miejscu nałożenia, np. stan zapalny skóry, świąd, ból, pieczenie, podrażnienie i wysypka,
- powiększenie węzłów chłonnych,
- ból głowy,
- zawroty głowy,
- utrata apetytu,
- nudności,
- biegunka,

- wymioty,
- objawy grypopodobne,
- gorączka,
- ból,
- bóle mięśni i stawów,
- ból w klatce piersiowej,
- bezsenność,
- zmęczenie,
- zakażenie wirusowe (opryszczka pospolita),
- zwiększenie stężenia glukozy we krwi.

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób stosujących lek)

- zmiany w miejscu nałożenia, np. krwawienie, obrzęk niewielkich obszarów skóry, stan zapalny, uczucie mrowienia, zwiększenie wrażliwości na dotyk, bliznowacenie, uczucie ciepła, uszkodzenie skóry, pęcherze lub krosty na skórze,
- osłabienie,
- drżenie,
- brak energii (ospałość),
- uczucie dyskomfortu,
- obrzęk twarzy,
- ból pleców,
- ból kończyn,
- zatkany nos,
- ból gardła,
- podrażnienie oka,
- obrzęk powiek,
- depresja,
- drażliwość,
- suchość w ustach,
- ból brzucha.

Rzadko (mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 osób stosujących lek)

- zaostrzenie chorób autoimmunologicznych (choroba autoimmunologiczna, czyli choroba z autoagresji to stan, w którym odpowiedź immunologiczna jest nieprawidłowa),
- reakcje skórne w miejscach odległych od miejsca nałożenia.

Częstość nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)

- Zmiany zabarwienia skóry
U niektórych pacjentów pojawiły się zmiany zabarwienia skóry w miejscu nakładania kremu Zyclara. Mimo że zmiany te mają tendencję do zanikania w miarę upływu czasu, u niektórych pacjentów mogą być trwałe.
- Wypadanie włosów
U niewielkiej liczby pacjentów obserwowano wypadanie włosów w miejscu leczonym lub w jego okolicy.
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zyclara

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartonie i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Zawartości raz otwartej saszetki nie można używać ponownie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zyclara

- Substancją czynną leku jest imikwimod. Każda saszetka zawiera 9,375 mg imikwimodu w 250 mg kremu (100 mg kremu zawiera 3,75 mg imikwimodu).
- Pozostałe składniki leku to: kwas izostearynowy, alkohol benzylowy, alkohol cetylowy, alkohol stearylowy, parafina miękka biała, polisorbat 60, sorbitanu stearynian, glicerol, metylu parahydroksybenzoesan (E 218), propylu parahydroksybenzoesan (E 216), guma ksantanowa, woda oczyszczona (patrz także punkt 2. „Lek Zyclara zawiera metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan, alkohol cetylowy, alkohol stearylowy i alkohol benzylowy”).

Jak wygląda lek Zyclara i co zawiera opakowanie

- Każda saszetka leku Zyclara, 3,75% krem, zawiera 250 mg kremu barwy białej do lekko żółtej o jednolitej konsystencji.
- W każdym pudełku znajduje się 14, 28 lub 56 saszetek jednorazowego użytku z folii poliestrowej/białego polietylenu o małej gęstości/aluminium. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

Wytwórca

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd Τηλ: +30 210 010 0002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatis Santé

1 bis place de la Défense – Tour Trinity

92400 Courbevoie

Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Koranska 2

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 2350 599

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

1138 Budapest

Váci út 150.

Tel: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Upper Cross Road

Marsa, MRS 1542

Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS

Hagaløkkveien 26

1383 Asker

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Guglgasse 15

1110 Wien

Tel: + 43 (0)1 86 390

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

Tel: +48 22 546 6400

Portugal

Viatis Healthcare, 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

Viatis d.o.o.

Tel: +386 1 23 63 180

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA
101 Mūkusalas str.
Rīga LV - 1004
Tāl: +371 67616137

Lietuva

Viatis UAB
Žalgirio str. 90-100
Vilnius LT-09303
Tel. + 370 52051288

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki: (MM/RRRR)

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.