

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zyclara 3,75 % crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 9,375 mg d'imiquimod dans 250 mg de crème (3,75 %).

Chaque gramme de crème contient 37,5 mg d'imiquimod.

Excipients à effet notoire :

Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) 2,0 mg/g de crème

Parahydroxybenzoate de propyle (E 216) 0,2 mg/g de crème

Alcool cétylique 22,0 mg/g de crème

Alcool stéarylique 31,0 mg/g de crème

Alcool benzylique 20,0 mg/g de crème

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème.

Crème blanche à légèrement jaune d'aspect uniforme.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zyclara est indiqué pour le traitement local des kératoses actiniques (KA) cliniquement typiques, non hyperkératosiques, non hypertrophiques, visibles ou palpables, du visage ou du cuir chevelu dégarni chez l'adulte immunocompétent lorsque les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La crème Zyclara doit être appliquée (jusqu'à 2 sachets de 250 mg de crème par application) une fois par jour avant le coucher sur la peau de la zone de traitement affectée en deux cycles de traitement de 2 semaines séparés d'un cycle de 2 semaines sans traitement, ou suivant les indications du médecin.

La zone de traitement est le visage ou le cuir chevelu dégarni.

Des réactions cutanées locales dans la zone de traitement sont en partie attendues ; elles sont en outre fréquentes, du fait du mode d'action de la substance (voir rubrique 4.4). Si la gêne ressentie par le patient ou la sévérité de la réaction cutanée locale le requièrent, une période de repos de plusieurs jours peut être prescrite. Toutefois, aucun des deux cycles de traitement de 2 semaines ne doit être prolongé, même en cas de dose omise ou de période de repos.

Une augmentation transitoire du nombre de lésions de kératose actinique peut être observée pendant le traitement en raison de l'effet probable de l'imiquimod (mise en évidence et traitement des lésions sub-cliniques). La réponse au traitement ne peut être évaluée de manière adéquate avant résolution des réactions cutanées locales. Les patients doivent poursuivre le traitement prescrit. Le traitement doit être mené à bien même si toutes les lésions de kératose actinique semblent avoir disparu.

Le résultat clinique du traitement doit être déterminé après régénération de la peau traitée, soit environ 8 semaines après la fin du traitement et à intervalle régulier par la suite, selon avis clinique. Les lésions qui ne répondent pas totalement au traitement 8 semaines après le second cycle de traitement doivent être soigneusement réévaluées et un autre traitement de 2 semaines peut être envisagé.

Une thérapie différente est recommandée si la(les) lésion(s) traitée(s) montre(nt) une réponse insuffisante à Zyclara.

Les lésions de kératose actinique guéries après deux cycles de traitement de 2 semaines de Zyclara et qui réapparaissent ultérieurement peuvent être re-traitées avec un ou deux de cycles supplémentaires de traitement de 2 semaines de Zyclara après une période de repos d'au moins 12 semaines.

Insuffisance hépatique ou rénale

Les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale n'étaient pas inclus dans les études cliniques. Ces patients doivent être étroitement surveillés par un médecin expérimenté.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'imiquimod pour le traitement de la kératose actinique chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

La crème Zyclara est à usage externe exclusivement. Éviter tout contact avec les yeux, les lèvres et les narines.

Ne pas appliquer de bandage ni d'autre moyen d'occlusion sur la zone traitée.

Le médecin prescripteur doit montrer la technique d'application adéquate au patient pour obtenir les bénéfices maximum du traitement par Zyclara.

La crème Zyclara doit être appliquée une fois par jour avant le coucher sur la peau de la zone de traitement affectée et rester en contact avec la peau pendant environ huit heures. Il convient d'éviter les douches et les bains pendant cette période. Avant d'appliquer la crème, le patient doit nettoyer la zone à traiter avec de l'eau et un savon doux et la sécher soigneusement. Le patient doit appliquer la crème Zyclara en couche mince sur toute la zone à traiter et masser pour la faire pénétrer. Il est possible d'appliquer jusqu'à 2 sachets de crème Zyclara sur la zone traitée (visage ou cuir chevelu, mais pas les deux) lors de chaque application quotidienne. Les sachets ouverts doivent être jetés et ne doivent pas être réutilisés. La crème Zyclara doit rester sur la peau pendant environ 8 heures, après quoi il est indispensable d'enlever la crème en nettoyant la zone et les mains à l'eau et au savon.

Se laver soigneusement les mains avant et après application de la crème.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une administration, le patient devra attendre la nuit suivante pour appliquer la crème Zyclara puis continuer le traitement prévu. La crème ne doit pas être appliquée plus d'une fois par jour. Les cycles de traitement ne doivent pas être prolongés au-delà de 2 semaines, même en cas de dose omise ou de période de repos.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Instructions générales pour le traitement

Les lésions cliniquement atypiques de KA ou évoquant un cancer doivent être biopsiées pour établir le traitement le plus approprié.

Éviter tout contact avec les yeux, les lèvres et les narines ; en effet l'imiquimod n'a pas été évalué pour le traitement des kératoses actiniques des paupières, de l'intérieur des narines ou des oreilles, ou de la zone des lèvres à l'intérieur du vermillon.

Le traitement par l'imiquimod n'est pas recommandé avant cicatrisation de la peau suite à l'utilisation antérieure de médicaments ou suite à un traitement chirurgical. L'application de la crème sur une lésion cutanée ouverte pourrait entraîner une absorption systémique d'imiquimod augmentant le risque d'événements indésirables (voir rubriques 4.8 et 4.9).

En raison d'une possible augmentation de la sensibilité aux coups de soleil, il est recommandé d'utiliser un écran solaire et de minimiser ou d'éviter l'exposition à la lumière solaire naturelle ou artificielle (cabine de bronzage ou traitement par UVA/B) pendant le traitement par Zyclara. La zone cutanée traitée doit être protégée de l'exposition au soleil.

L'imiquimod n'est pas recommandé pour le traitement des lésions de KA avec hyperkératose ou hypertrophie marquées, comme dans le cas des cornes cutanées.

Réactions cutanées locales

Pendant le traitement et jusqu'à la cicatrisation, la peau peut avoir un aspect très différent de celui de la peau saine. Les réactions cutanées locales sont fréquentes mais leur intensité diminue généralement en cours de traitement ou elles cessent après l'arrêt du traitement par la crème d'imiquimod. Rarement, des réactions inflammatoires locales intenses, avec suintement ou érosion cutanés, peuvent survenir après quelques applications seulement de la crème.

Une relation a été établie entre le taux de clairance complète et l'intensité des réactions cutanées locales (par ex. érythème). Ces réactions cutanées locales peuvent être liées à la stimulation de la réponse immunitaire locale. De plus, l'imiquimod peut exacerber les affections inflammatoires cutanées. Si la gêne occasionnée pour le patient ou l'intensité de la réaction cutanée locale le requièrent, une période de repos de plusieurs jours peut être prescrite. Le traitement par la crème d'imiquimod peut être repris après atténuation de la réaction cutanée. L'intensité des réactions cutanées locales tend à être moins forte pendant le second cycle de traitement par Zyclara que pendant le premier cycle de traitement.

Réactions systémiques

Des signes et symptômes systémiques pseudo-grippaux peuvent accompagner, voire précéder, les réactions cutanées locales intenses et peuvent inclure fatigue, nausées, fièvre, myalgies, arthralgies et frissons. Une interruption du traitement ou une adaptation de la posologie doivent être envisagées (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant une réserve hématologique réduite doivent être étroitement surveillés par un médecin expérimenté (voir rubrique 4.8).

Populations particulières

Aucun patient souffrant d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale n'a été inclus dans les essais cliniques. Ces patients doivent être étroitement surveillés par un médecin expérimenté.

Utilisation chez les patients immunocompromis et/ou présentant des affections auto-immunes

La sécurité et l'efficacité de Zyclara chez les patients immunocompromis (par ex. receveurs d'une transplantation d'organe) et/ou chez les patients présentant une affection auto-immune n'ont pas été établies. La crème d'imiquimod doit donc être utilisée avec précaution chez ces patients (voir rubrique 4.5). Le rapport bénéfice/risque du traitement par l'imiquimod doit être évalué chez ces patients au regard de la possibilité de risque de rejet de l'organe ou de maladie du greffon contre l'hôte ou d'une aggravation possible de l'affection auto-immune.

Retraitement

Des informations sur le retraitement des lésions de kératose actinique ayant disparu après deux cycles de traitement de 2 semaines de Zyclara et qui récidivent ultérieurement sont présentées en sections 4.2 et 5.1.

Excipients

L'alcool stéarylique et l'alcool cétylique peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma de contact).

Le parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et le parahydroxybenzoate de propyle (E 216) peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Alcool benzylique peut causer des réactions allergiques et une légère irritation locale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée, y compris avec les immunosuppresseurs. Les interactions avec des médicaments administrés par voie générale seront probablement limitées du fait de l'absorption percutanée minime de la crème d'imiquimod.

Du fait de ses propriétés immunostimulantes, la crème d'imiquimod doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante de la crème Zyclara et d'autres crèmes à base d'imiquimod sur la même zone de traitement doit être évitée car l'utilisation de deux crèmes contenant la même substance active (imiquimod) pourrait accroître le risque et la sévérité des réactions cutanées locales.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'exposition à l'imiquimod pendant la grossesse. Les études portant sur des animaux n'indiquent aucun effet néfaste direct ou indirect concernant la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ni le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Il convient d'être prudent lors de la prescription de ce médicament aux femmes enceintes. La crème Zyclara ne doit être utilisée pendant la grossesse que lorsque les bénéfices potentiels pour la mère dépassent les risques potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'imiquimod/ses métabolites sont excrétés dans le lait humain.

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Zyclara en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fécondité

En l'absence de données cliniques disponibles, le risque potentiel pour l'être humain est inconnu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zyclara n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Les données présentées ci-dessous reflètent une exposition à la crème Zyclara ou à un véhicule de 319 sujets inclus dans deux études menées en double aveugle. Ces sujets ont appliqué

quotidiennement au maximum deux sachets de Zyclara crème 3,75 % ou du véhicule sur la peau de la zone affectée (totalité du visage ou cuir chevelu dégarni, mais pas les deux) au cours de deux cycles de traitement de 2 semaines séparés d'un cycle de 2 semaines sans traitement.

Dans des études cliniques, la plupart des patients (159/160) utilisant la crème Zyclara pour le traitement de la KA présentent des réactions cutanées locales (le plus fréquemment : érythème, croûte et exfoliation/sécheresse) sur le site d'application. Toutefois, seulement 11 % des patients (17/160) inclus dans les essais cliniques sur Zyclara ont dû bénéficier de périodes de repos (interruption du traitement) en raison de réactions indésirables locales. Certaines réactions indésirables systémiques, notamment des céphalées 6% (10/160) et de la fatigue 4% (7/160), ont été rapportées par des patients traités par Zyclara dans des études cliniques.

Tableau des effets indésirables

Les données présentées dans le tableau ci-dessous reflètent :

- l'exposition à la crème Zyclara ou au véhicule dans le cadre des études mentionnées ci-dessus (événements très fréquents à peu fréquents et fréquence plus élevée après le véhicule).
- l'expérience avec une crème à 5 % d'imiquimod.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ;

Fréquent ($\geq 1/100$ à $> 1/10$) ;

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ;

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ;

Très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Herpès
	Peu fréquent	Infection Pustules
	Fréquence indéterminée	Infection cutanée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Lymphadénopathie
	Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine
		Diminution du nombre de globules blancs
		Diminution du nombre de neutrophiles Diminution du nombre de plaquettes
Affections du système immunitaire	Rare	Exacerbation d'affections auto-immunes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie Hyperglycémie
		Affections psychiatriques
Peu fréquent	Dépression Irritabilité	
	Affections du système nerveux	
Affections oculaires		Peu fréquent
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Affections hépatobiliaires		Fréquence indéterminée

Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
		Diarrhées
		Vomissements
	Peu fréquent	Sécheresse buccale
		douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Érythème
		Croûte
		Exfoliation cutanée
		Œdème cutané
		Ulcère cutané
	Fréquent	Hypopigmentation cutanée
	Fréquent	Eczéma
	Peu fréquent	Œdème du visage
	Rare	Réaction dermatologique distante
	Fréquence indéterminée	Alopécie
		Érythème polymorphe
		Syndrome de Stevens-Johnson
		Lupus érythémateux cutané
		Hyperpigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
		Arthralgie
	Peu fréquent	Mal de dos
		Douleur dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Érythème au site d'application
		Formation de croûtes au site d'application
		Exfoliation au site d'application
		Sécheresse au site d'application
		Œdème au site d'application
		Ulcère au site d'application
		Écoulement au site d'application
	Fréquent	Réaction au site d'application
		Prurit au site d'application
		Douleur au site d'application
		Gonflement au site d'application
		Brûlure au site d'application
		Irritation au site d'application
		Éruption au site d'application
		Fatigue
		Pyrexie
		Syndrome pseudo-grippal
		Douleur
		Douleurs thoraciques
		Peu fréquent
	Saignement au site d'application	
	Papules au site d'application	
	Paresthésies au site d'application	
	Hyperesthésie au site d'application	
	Inflammation au site d'application	
	Cicatrice au site d'application	
	Effraction cutanée au site d'application	
	Vésicules au site d'application	
	Chaleur au site d'application	

		Asthénie
		Frissons
		Léthargie
		Gêne
		Inflammation

Description d'effets indésirables sélectionnés

Affections hématologiques

Des diminutions de l'hémoglobine, du nombre de globules blancs, du nombre absolu de granulocytes neutrophiles et des plaquettes ont été observées au cours d'essais cliniques portant sur l'utilisation d'une crème à 5 % d'imiquimod. Ces diminutions ne sont pas jugées cliniquement significatives chez les patients ayant une réserve hématologique normale. Les patients présentant des réserves hématologiques réduites n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques. Les rapports de pharmacovigilance ont fait état de diminutions des paramètres hématologiques nécessitant une intervention clinique.

Infections de la peau

Des cas d'infections cutanées au cours du traitement par imiquimod ont été observés. Bien qu'aucune séquelle grave n'ait été observée, la possibilité d'infection sur la peau lésée devra toujours être considérée.

Hypopigmentation et hyperpigmentation

Des cas d'hypopigmentation et d'hyperpigmentations localisées ont été rapportés après utilisation d'une crème à 5 % d'imiquimod. Les données de suivi indiquent que ces modifications de la coloration de la peau pourraient être définitives chez certains patients.

Réactions dermatologiques éloignées du site d'application

De rares cas de réactions dermatologiques éloignées du site d'application, incluant l'érythème multiforme ont été reportés dans les essais cliniques conduits avec l'imiquimod 5%, crème.

Alopécie

Les études cliniques examinant l'utilisation de l'imiquimod 5%, crème dans le traitement de la kératose actinique ont détecté l'apparition d'une alopécie dans 0,4 % des cas (5/1214) au site d'application ou la zone environnante.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'absorption cutanée étant minime, un surdosage systémique est peu probable après application locale de la crème d'imiquimod. Les études réalisées chez le lapin ont montré que la dose létale minimale par voie dermique est supérieure à 5 g/kg. Un surdosage local prolongé de la crème d'imiquimod pourrait entraîner des réactions cutanées locales sévères et accroître le risque de réactions systémiques.

Après ingestion accidentelle, des nausées, des vomissements, des céphalées, des myalgies et de la fièvre pourraient survenir, après une seule dose de 200 mg, correspondant au contenu de plus de 21 sachets de crème Zyclara. L'événement indésirable cliniquement le plus grave, rapporté après la prise de plusieurs doses orales de ≥ 200 mg, a été une hypotension disparaissant après l'administration orale ou intraveineuse de solutés.

Le traitement du surdosage doit consister à traiter les symptômes cliniques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques et chimiothérapies à usage dermatologique, antiviraux :
Code ATC : D06BB10

Pharmacodynamie

L'imiquimod est un modificateur de la réponse immunitaire. C'est le médicament chef de file de la famille imidazoline. Des études de liaison saturable indiquent que des récepteurs membranaires de l'imiquimod sont présents sur les cellules répondeuses ; ces récepteurs sont nommés récepteurs toll-like 7 et 8. L'imiquimod induit la libération d'interféron alpha (IFN- α) et d'autres cytokines par toute une variété de cellules humaines et animales (par ex. monocytes/macrophages et kératinocytes humains). L'application topique *in vivo* de la crème d'imiquimod sur la peau de souris a accru les concentrations d'IFN et de facteur de nécrose tumorale (TNF) en comparaison avec les concentrations présentes dans la peau des souris non traitées. Le panel des cytokines ainsi induites varie selon l'origine tissulaire de la cellule. De plus, la libération de cytokines a été induite après application dermique et administration orale de l'imiquimod chez divers animaux de laboratoire ainsi qu'au cours d'études menées chez l'homme. Dans les modèles animaux, l'imiquimod est efficace contre les infections virales et agit comme agent anti-tumoral, principalement en induisant la libération d'interféron alpha et d'autres cytokines.

Des augmentations des concentrations systémiques d'interféron alpha et d'autres cytokines ont aussi été observées chez l'homme après application locale d'imiquimod.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de la crème Zyclara a été étudiée au cours de deux études cliniques en double aveugle, randomisées, contrôlées par véhicule. Les patients inclus présentaient 5 à 20 lésions de KA visibles ou palpables couvrant une zone de plus de 25 cm² du visage ou du cuir chevelu dégarni. 319 sujets atteints de KA ont été traités avec au maximum 2 sachets de crème Zyclara 3,75 % une fois par jour ou une crème véhicule correspondante pendant deux cycles de traitement de 2 semaines séparés par un cycle sans traitement de 2 semaines. Pour les essais combinés, le taux de clairance complète du visage ou du cuir chevelu dégarni a été de 35,6 % (57/160 patients, IC 28,2 %, 43,6 %) pour la crème Imiquimod 3,75 % et de 6,3 % (10/159 patients, IC 3,1 %, 11,3 %) pour le véhicule, lors de la visite 8 semaines après traitement. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes. Un carcinome épidermoïde a été rapporté chez 1,3 % des patients traités par Imiquimod 3,75% (2/160) et chez 0,6 % des patients traités par le véhicule (1/159). Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Dans une étude de suivi incluant des patients initialement guéris par Imiquimod 3,75 % et suivis pendant au moins 14 mois sans traitement supplémentaire de la KA, 40,5 % des patients ont présenté une guérison complète et maintenue de toute la zone traitée (visage entier ou cuir chevelu). Aucune donnée de guérison pour l'Imiquimod 3,75% n'est disponible à plus long terme.

Deux études en ouvert, randomisées, contrôlées ont étudié les effets à long terme de l'imiquimod 5 % (et non pas avec ce produit à 3,75 %) en comparaison avec le diclofenac topique (gel à 3 %). Dans ces études, la zone de kératose actinique traitée était localisée sur le cuir chevelu avec une calvitie ou sur le visage avec une surface contiguë d'environ 40 cm² et présentant un nombre médian de 7 lésions de kératose actinique cliniquement typiques à l'inclusion. Les traitements ont été administrés selon les recommandations officielles. Ces études ont montré que l'imiquimod était meilleur que le diclofenac topique dans la prévention de la progression histologique des lésions de kératose actinique vers un carcinome à cellules squameuses *in situ* ou invasif (CCS). De plus, ces études appuyaient l'utilisation jusqu'à deux cycles de traitement supplémentaires d'imiquimod lorsque

les lésions de kératose actinique ne sont pas complètement guéries ou si les lésions de kératose actinique réapparaissent après un traitement initial réussi avec l'imiquimod.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre des résultats d'études réalisées avec Zyclara dans la kératose actinique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Moins de 0,9 % d'une dose d'imiquimod radiomarqué appliquée localement a été absorbée à travers la peau des sujets humains.

L'exposition systémique (pénétration percutanée) a été calculée à partir de la récupération du carbone 14 de l'imiquimod marqué au carbone 14 dans les urines et les fèces.

Au cours d'une étude clinique conduite avec l'Imiquimod 3,75 %, crème, après application de 2 sachets une fois par jour (18,75 mg d'imiquimod/jour) pendant trois semaines au maximum sur la totalité du visage et/ou sur le cuir chevelu (environ 200 cm²), une faible absorption systémique de l'imiquimod a été observée chez les patients atteints de KA. L'état d'équilibre a été atteint en 2 semaines et le temps écoulé avant l'obtention des concentrations maximales (T_{max}) a été compris entre 6 et 9 heures après la dernière application.

Distribution

La concentration sérique maximale moyenne d'imiquimod à la fin de l'essai était de 0,323 ng/ml.

Biotransformation

L'imiquimod administré par voie orale est rapidement et largement métabolisé en 2 métabolites principaux.

Élimination

La faible quantité de médicament retrouvé dans la circulation générale a été rapidement excrétée par voie urinaire et fécale selon un rapport d'environ 3 à 1.

La demi-vie apparente après administration topique de la crème d'imiquimod à 3,75 % au cours d'une étude de pharmacocinétique a été calculée à environ 29 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de mutagénicité et de tératogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de quatre mois de la toxicité dermique chez le rat, on a observé une diminution significative du poids corporel et une augmentation du poids de la rate avec les doses de 0,5 et 2,5 mg/kg ; aucun effet comparable n'a été constaté dans une étude de quatre mois de la toxicité dermique chez la souris. Une irritation dermique locale a été observée dans ces deux espèces, en particulier avec des doses élevées.

Lors d'une étude de carcinogénicité de 18 mois réalisée chez la souris, l'administration dermique trois jours par semaine n'a pas entraîné l'apparition de tumeur dans la zone d'application. Les incidences d'adénome hépatocellulaire ont été légèrement supérieures à celles des témoins mais seulement pour les souris femelles. L'incidence observée correspond bien au spectre des tumeurs spontanées connu pour les souris selon leur âge. Ces résultats sont donc considérés comme d'importance secondaire. L'absorption systémique de l'imiquimod depuis la peau humaine étant minime et l'imiquimod n'étant pas mutagène, le risque pour l'homme résultant d'une exposition systémique apparaît faible. De plus, aucune tumeur n'a été décelée en aucun endroit dans une étude de carcinogénicité par voie orale de 2 ans menée chez le rat.

La crème d'imiquimod a été évaluée dans un test biologique de photo-carcinogénicité réalisé sur des souris albinos nues exposées à des rayons ultra-violet artificiels. Les animaux ont reçu la crème d'imiquimod trois fois par semaine et ont été irradiés cinq jours par semaine pendant 40 semaines. Les souris ont été conservées pendant 12 semaines de plus. Des tumeurs sont apparues plus précocement et en plus grand nombre dans le groupe de souris recevant la crème véhicule que dans le groupe témoin exposé à un faible rayonnement UV. La signification de cette observation pour l'homme n'est pas connue. L'administration locale de la crème d'imiquimod n'a pas entraîné d'augmentation des tumeurs, quelle que soit la dose, comparativement au groupe recevant la crème véhicule.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide isostéarique
Alcool benzylique
Alcool cétylique
Alcool stéarylique
Paraffine blanche molle
Polysorbate 60
Stéarate de sorbitan
Glycérol
Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)
Parahydroxybenzoate de propyle (E 216)
Gomme de xanthane
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas réutiliser les sachets une fois ouverts.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 14, 28 et 56 sachets à usage unique en polyester/polyéthylène basse densité blanc/aluminium, contenant 250 mg de crème.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15

DUBLIN
Irlande

8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/783/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23/08/2012

Date du dernier renouvellement : 22/03/2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments

<http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Allemagne

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande des autorités compétentes ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zyclara 3,75 % crème
imiquimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 9,375 mg d'imiquimod dans 250 mg de crème (3,75 %).
Chaque gramme de crème contient 37,5 mg d'imiquimod.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide isostéarique, alcool benzylique, alcool cétylique, alcool stéarylique, paraffine blanche molle, polysorbate 60, stéarate de sorbitan, glycérol, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), gomme de xanthane, eau purifiée.

Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Crème
14 sachets
28 sachets
56 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour usage cutané

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

À usage unique.

Jeter la crème restant dans le sachet après utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

Exp

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zyclara

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

TEXTE DES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zyclara 3,75 % crème
imiquimod
Pour usage cutané

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

Exp

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Zyclara 3,75 % crème imiquimod

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zyclara et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zyclara
3. Comment utiliser Zyclara
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zyclara
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zyclara et dans quel cas est-il utilisé ?

Zyclara 3,75 % crème contient la substance active imiquimod qui est un modificateur de la réponse immunitaire (elle stimule le système immunitaire humain).

Ce médicament est prescrit pour le traitement de la kératose actinique chez l'adulte.

Ce médicament stimule le système immunitaire de votre corps pour qu'il produise des substances naturelles qui aident à lutter contre la kératose actinique.

Les kératoses actiniques apparaissent comme des zones de peau rugueuse qu'on observe chez des personnes qui ont été fortement exposées au soleil au cours de leur vie. Ces zones peuvent avoir la même couleur que le reste de la peau ou être grisâtres, roses, rouges ou brunes. Elles peuvent être planes et desquamer ou être surélevées, rugueuses, dures et présenter des verrues.

Ce médicament ne doit être utilisé contre la kératose actinique que sur le visage ou le cuir chevelu, si votre médecin a décidé qu'il s'agissait du traitement le plus approprié dans votre cas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zyclara ?

N'utilisez jamais Zyclara

Si vous êtes allergique à l'imiquimod ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6.).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Zyclara crème :

- si vous avez utilisé auparavant ce médicament ou d'autres préparations similaires à une concentration différente ;
- **si vous avez des troubles auto-immuns.**

- **si vous avez eu une transplantation d'organe.**
- si votre numération globulaire est anormale.

Instructions générales pour le traitement

- Si vous avez été opéré(e) récemment ou si vous avez récemment suivi un traitement médical, attendez que la zone à traiter soit cicatrisée avant d'utiliser ce médicament.
- Évitez tout contact avec les yeux, les lèvres et les narines. En cas de contact accidentel, retirez la crème en rinçant avec de l'eau.
- La crème est à usage externe uniquement (peau du visage ou cuir chevelu).
- N'appliquez pas plus de crème que ce que le médecin vous a indiqué.
- Ne couvrez pas la zone traitée avec des bandages ou des pansements après avoir appliqué ce médicament.
- Si le site traité devient trop douloureux, éliminez la crème à l'eau et au savon. Lorsque la gêne disparaît, vous pouvez reprendre le traitement suivant le plan recommandé. La crème ne doit pas être appliquée plus d'une fois par jour.
- N'utilisez pas de lampe à bronzer ni de cabine de bronzage et évitez l'exposition au soleil autant que possible pendant votre traitement par ce médicament. Si vous sortez pendant la journée, utilisez un écran solaire, portez des vêtements couvrants et un chapeau à large bord.

Réactions cutanées locales

Pendant que vous utilisez Zyclara, vous pourrez avoir des réactions cutanées locales à cause du mode d'action de cette crème sur votre peau. Ces réactions peuvent être le signe que le médicament agit comme prévu.

Pendant l'utilisation de Zyclara et jusqu'à guérison des lésions, la zone de traitement aura probablement un aspect très différent de celui de la peau normale. Il se peut aussi que l'inflammation existante s'aggrave provisoirement.

Ce médicament peut provoquer des symptômes grippaux (notamment fatigue, nausées, fièvre, douleurs musculaires et articulaires, frissons) avant ou pendant les réactions cutanées locales. Si des symptômes de type grippal, une sensation de gêne ou des réactions cutanées locales intenses apparaissent, une période sans traitement de plusieurs jours peut être prise. Vous pourrez reprendre le traitement avec l'imiquimod crème après atténuation de la réaction cutanée. Cependant, aucun cycle de traitement de 2 semaines ne doit être prolongé en raison de doses manquées ou de périodes sans traitement.

L'intensité des réactions cutanées locales a tendance à être plus faible lors du second cycle comparé au premier cycle de traitement avec Zyclara.

La réponse au traitement ne peut être évaluée de manière adéquate avant résolution des réactions cutanées locales. Vous devez poursuivre le traitement prescrit.

Ce médicament peut révéler et traiter des kératoses actiniques qui n'avaient pas été vues ni senties auparavant et qui peuvent disparaître ultérieurement. Le traitement doit être mené à bien même si toutes les lésions de kératose actinique semblent avoir disparu.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé avant l'âge de 18 ans car sa sécurité et son efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de l'imiquimod chez l'enfant et l'adolescent.

Autres médicaments et Zyclara

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez des médicaments immunosuppresseurs qui inhibent le système immunitaire, avertissez votre médecin avant de commencer le traitement.

Évitez l'utilisation concomitante de Zyclara et de toute autre crème contenant de l'imiquimod sur la même zone de traitement.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Votre médecin prendra en compte des risques et des bénéfices liés à l'utilisation de Zyclara pendant la grossesse. Les études chez les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects lors de la grossesse.

On ne sait pas si l'imiquimod passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas utiliser Zyclara si vous allaitez ou planifiez d'allaiter. Votre médecin décidera si vous devez arrêter l'allaitement ou arrêter le traitement avec Zyclara.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Zyclara contient du parahydroxybenzoate de méthyle, du parahydroxybenzoate de propyle, de l'alcool cétylique, de l'alcool stéarylique et alcool benzylique.

Le parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et le parahydroxybenzoate de propyle (E 216) peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

L'alcool stéarylique et l'alcool cétylique peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple eczéma de contact).

Ce médicament contient 5mg d'alcool benzylique dans chaque sachet. Alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques et une légère irritation locale

3. Comment utiliser Zyclara

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. N'utilisez pas ce médicament tant que votre médecin ne vous a pas montré comment l'utiliser correctement.

Ce médicament ne doit être utilisé contre la kératose actinique que sur le visage et le cuir chevelu.

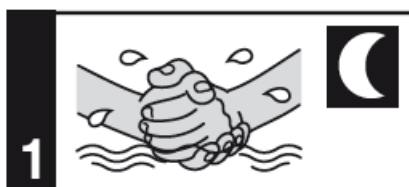
Posologie

Appliquez ce médicament sur la zone affectée une fois par jour avant le coucher.

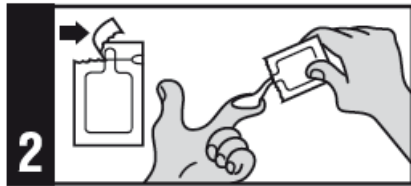
La dose quotidienne maximale est de 2 sachets (500 mg = 2 sachets de 250 mg chacun).

Zyclara ne doit pas être appliqué sur des zones plus vastes que le visage **ou** un cuir chevelu dégarni.

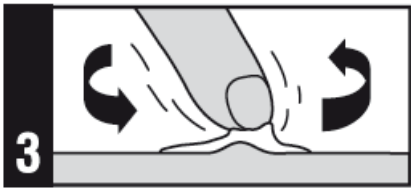
Mode d'administration



1. Avant le coucher, lavez-vous les mains et lavez la zone à traiter soigneusement avec de l'eau et un savon doux. Séchez-vous soigneusement les mains et laissez sécher la zone à traiter.



2. Ouvrez un sachet neuf de Zyclara juste avant l'utilisation et prenez un peu de crème sur le bout du doigt. N'utilisez pas plus de 2 sachets par application.



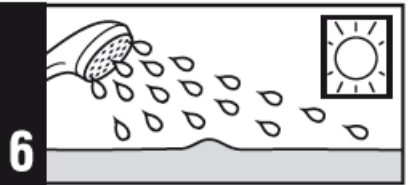
3. Appliquez une fine couche de Zyclara sur la zone à traiter. Massez doucement pour faire pénétrer la crème dans la zone à traiter. Évitez tout contact avec les yeux, les lèvres et les narines.



4. Après avoir appliqué la crème, jetez le sachet ouvert. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.



5. Laissez Zyclara sur la peau pendant environ 8 heures. Ne prenez ni bain ni douche pendant cette période. Ne couvrez pas la zone traitée avec des bandages ou des pansements.



6. Après 8 heures environ, lavez la zone d'application de Zyclara avec de l'eau et un savon doux.

Durée du traitement

Le traitement commence par une application par jour pendant deux semaines, suivies d'une pause sans application pendant deux semaines, et se termine par une application par jour pendant deux semaines.

Si vous avez utilisé plus de Zyclara que vous n'auriez dû

Si vous avez appliqué trop de crème, lavez l'excès avec de l'eau et un savon doux.

Après la disparition d'une réaction cutanée éventuelle, vous pourrez reprendre votre traitement comme prévu. La crème ne doit pas être appliquée plus d'une fois par jour.

Si vous avez accidentellement avalé ce médicament, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Zyclara

Si vous oubliez une application, attendez le soir suivant pour appliquer la crème puis reprenez le schéma d'administration normal. La crème ne doit pas être appliquée plus d'une fois par jour. Les cycles de traitement ne doivent pas dépasser deux semaines, même si vous avez oublié des applications.

Si vous arrêtez d'utiliser Zyclara

N'arrêtez pas votre traitement par Zyclara sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez immédiatement un médecin si l'un de ces effets secondaires graves survient lors de l'utilisation de ce médicament :

Réactions cutanées graves (fréquence indéterminée) avec lésions cutanées ou taches sur la peau, commençant comme de petites zones rouges et évoluant sous forme de mini cibles, éventuellement avec des symptômes tels que des démangeaisons, de la fièvre, une sensation générale de malaise, des douleurs articulaires, des problèmes visuels, des brûlures, des yeux douloureux ou qui picotent et une irritation de la bouche. Si vous ressentez ces symptômes, arrêtez ce médicament et parlez-en immédiatement à votre médecin.

Chez certaines personnes une diminution du nombre de cellules sanguines a été notée (fréquence indéterminée). Cela peut vous rendre plus sensible aux infections, favoriser l'apparition de bleus ou causer de la fatigue. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

L'état de certains patients ayant des troubles auto-immuns peut s'aggraver. Si vous remarquez tout changement pendant le traitement avec Zyclara, informez-en votre médecin.

Si vous observez du pus ou un autre signe d'infection cutanée (fréquence indéterminée), parlez-en avec votre médecin.

Un grand nombre des effets secondaires de ce médicament sont dus à son action locale sur la peau. Les réactions cutanées locales peuvent être le signe que le médicament agit comme prévu. Si votre peau réagit mal ou devient trop douloureuse pendant l'utilisation de ce médicament, cessez d'appliquer la crème et lavez la zone à l'eau et au savon doux. Ensuite, contactez votre médecin ou votre pharmacien. Il pourra vous conseiller d'arrêter d'appliquer ce médicament pendant quelques jours (pour vous reposer du traitement).

Les effets secondaires suivants ont été rapportés avec l'imiquimod :

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10)

- rougeur de la peau, formation de croûtes, desquamation, écoulement, sécheresse cutanée, gonflement de la peau, ulcère de la peau et diminution de la pigmentation de la peau au site d'application.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Autres réactions au site d'application, par exemple inflammation de la peau, démangeaison, douleur, brûlure, irritation et éruption
- Glandes gonflées
- Céphalées
- Étourdissements
- Perte d'appétit
- Nausées
- Diarrhées
- Vomissements
- Symptômes grippaux
- Fièvre
- Douleur
- Douleur musculaire et douleur articulaire
- Douleurs thoraciques
- Insomnie
- Fatigue

- Infection virale (herpès)
- Augmentation de la glycémie

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Modifications au site d'application, par exemple saignement, petites zones de peau gonflée, inflammation, picotements, plus forte sensibilité au toucher, scarification, sensation de chaleur, lésion de la peau, ampoules ou pustules
- Faiblesse
- Frissons
- Manque d'énergie (léthargie)
- Gêne
- Gonflement du visage
- Mal de dos
- Douleur dans les membres
- Nez bouché
- Mal de gorge
- Irritation des yeux
- Gonflement des paupières
- Dépression
- Irritabilité
- Sécheresse buccale
- douleur abdominale

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Poussée d'une maladie auto-immune (maladie qui résulte d'une réponse immunitaire anormale)
- Réactions cutanées distantes du site d'application

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Modifications de la couleur de peau
Chez certains patients, la couleur de la peau a changé là où Zyclara a été appliqué. Bien que ces modifications aient eu tendance à s'améliorer au fil du temps, elles peuvent être définitives chez certains patients.
- Chute des cheveux
Un petit nombre de patients ont perdu des cheveux au niveau du site du traitement ou autour.
- Élévation des enzymes hépatiques.
Des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés.

• **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables **directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zyclara

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après « EXP ».

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas réutiliser les sachets une fois ouverts.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zyclara

- La substance active est l'imiquimod. Chaque sachet contient 9,375 mg d'imiquimod dans 250 mg de crème (100 mg de crème contiennent 3,75 mg d'imiquimod).
- Les autres composants sont : acide isostéarique, alcool benzylique, alcool cétylique, alcool stéarylique, paraffine blanche molle, polysorbate 60, stéarate de sorbitan, glycérol, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), gomme de xanthane, eau purifiée (voir aussi la rubrique 2 « Zyclara contient du parahydroxybenzoate de méthyle, du parahydroxybenzoate de propyle, de l'alcool cétylique, de l'alcool stéarylique et alcool benzylique»).

Qu'est-ce que Zyclara et contenu de l'emballage extérieur

- Chaque sachet de crème Zyclara 3,75 % contient 250 mg d'une crème blanche à légèrement jaune d'aspect uniforme.
- Chaque boîte contient 14, 28 ou 56 sachets à usage unique en polyester/polyéthylène basse densité blanc/aluminium. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

Fabricant

Swiss Caps GmbH
Grassingerstraße 9
83043 Bad Aibling
Allemagne

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Mylan Österreich 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, n° 44C – 7.3 e 7.4
1990-095 Lisboa
Tel: +351 214 127 200

France

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

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 235 0599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel.: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Irlande du Nord)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est (MM/AAAA).

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.