LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zyclara 3,75 % emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 9,375 mg imikimodia 250 mg:ssa emulsiovoidetta (3,75 %).
Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 37,5 mg imikimodia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218) 2,0 mg / g emulsiovoidetta
Propyyliparahydroksibentsoaatti (E 216) 0,2 mg / g emulsiovoidetta
Setyylialkoholi 22,0 mg / g emulsiovoidetta
Stearyylialkoholi 31,0 mg / g emulsiovoidetta

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.
Valkoinen tai hieman kellertävä emulsiovoide, joka näyttää tasakoosteiselta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zyclara on tarkoitettu koko kasvojen alueella tai kaljuuntuvan päänahan alueella sijaitsevien, kliinisesti tyypillisten, ei-hyperkeratoottisten, ei-hypertrofisten, näkyvien tai palpoituvien aurinkokeratoosimuutosten paikallishoitoon immunokompetenteille aikuispotilaille silloin kun muut pinnalliset hoitovaihtoehdot ovat vasta-aiheisia tai vähemmän sopivia.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkärin tulee aloittaa hoito ja valvoa sitä.

<u>Annostus</u>

Zyclara-emulsiovoidetta (yhtä käyttökertaa kohti enintään 2 annospussia, joista kumpikin sisältää 250 mg imikimodiemulsiovoidetta) levitetään hoidettavan alueen iholle kerran vuorokaudessa ennen nukkumaanmenoa kahden 2 viikkoa kestävän hoitosyklin ajan siten, että syklien väliin jää 2 viikon tauko, tai lääkärin ohjeiden mukaan.

Hoidettava alue on koko kasvojen alue tai kaljuuntuvan päänahan alue.

Paikallisten ihoreaktioiden esiintyminen hoidettavalla alueella on osin odotuksenmukaista ja yleistä lääkkeen vaikutusmekanismin vuoksi (ks. kohta 4.4). Hoito voidaan keskeyttää useiden päivien ajaksi, jos potilas kokee hoidon aiheuttavan liiallista tukaluutta tai jos paikallisen ihoreaktion vaikeusaste sitä edellyttää. Kumpaakaan 2 viikon pituista hoitosykliä ei kuitenkaan saa pidentää väliin jääneiden annosten tai hoitotaukojen vuoksi.

Hoidon aikana aurinkokeratoosimuutosten määrä voi lisääntyä tilapäisesti, koska on todennäköistä, että imikimodi tuo esiin subkliiniset muutokset ja että sen hoitovaikutus kohdistuu myös näihin muutoksiin. Hoitovastetta ei voida arvioida riittävän hyvin, ennen kuin paikalliset ihoreaktiot ovat

parantuneet. Potilaan tulee jatkaa hoitoa lääkemääräyksen mukaisesti. Hoitoa tulee jatkaa kuurin loppuun saakka, vaikka kaikki aurinkokeratoosimuutokset näyttäisivät hävinneen.

Hoidon kliininen tulos täytyy määrittää, kun hoidettu ihoalue on uusiutunut, noin 8 viikon kuluttua hoidon päättymisestä ja sopivin väliajoin sen jälkeen kliinisen tarkastelun perusteella. Jos kaikki ihomuutokset eivät ole parantuneet täysin 8 viikon kuluttua toisesta hoitosyklistä, jäljellä olevat ihomuutokset on tutkittava tarkasti, ja tarvittava hoito on arvioitava uudelleen.

Pediatriset potilaat
Imikimodin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten tai nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa
Zyclara on tarkoitettu ainoastaan ulkoiseen käyttöön. Emulsiovoiteen joutumista silmiin, huulille ja sieraimiin tulee välttää.

Hoidettavalle alueelle ei saa panna sidoksia, eikä sitä saa muutenkaan peittää.

Zyclara-lääkityksen määränneen lääkärin tulee näyttää potilaalle, miten emulsiovoide levitetään oikein, jotta hoidosta saadaan paras mahdollinen hyöty.

Zyclara levitetään hoidettavalle ihoalueelle kerran vuorokaudessa ennen nukkumaanmenoa, ja sen annetaan vaikuttaa noin 8 tuntia. Tänä aikana on vältettävä suihkussa ja kylvyssä käymistä. Ennen emulsiovoiteen levittämistä potilaan on pestävä hoidettava alue vedellä ja miedolla saippualla ja annettava sen kuivua kunnolla. Hoidettavalle alueelle levitetään kauttaaltaan ohut kerros Zyclara-emulsiovoidetta, jota hierotaan ihoon, kunnes sitä ei enää näy. Hoidettavalle alueelle (koko kasvojen alue tai kaljuuntuva päänahka, ei kuitenkaan molemmat) voidaan levittää kullakin päivittäisellä käsittelykerralla enintään 2 annospussillista Zyclara-emulsiovoidetta. Osittain käytetyt annospussit on hävitettävä, eikä niitä saa käyttää uudelleen. Zyclara jätetään iholle noin 8 tunniksi; tämän jälkeen on erittäin tärkeää pestä emulsiovoide pois iholta ja käsistä miedolla saippualla ja vedellä.

Kädet on pestävä huolellisesti sekä ennen voiteen levitystä että sen jälkeen.

Väliin jääneet annokset
Jos annos jää väliin, potilaan tulee odottaa seuraavaan iltaan ja tehdä Zyclara-käsittely silloin; sen jälkeen jatketaan tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Emulsiovoidetta ei saa levittää useammin kuin kerran vuorokaudessa. Hoitosykliä ei saa pidentää yli 2 viikon pituiseksi väliin jääneiden annosten tai hoitotaukojen vuoksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset hoito-ohjeet
Jos aurinkokeratoosimuutos on kliinisesti atyyppinen tai jos muutoksen epäillään olevan pahanlaatuinen, siitä pitää ottaa koepala sopivan hoidon määrittämiseksi.

Emulsiovoiteen joutumista silmiin, huulille tai sieraimiin tulee välttää, koska imikimodin käyttöä silmäluomien, sierainten ja korvien sisäpuolisten alueiden sekä huulten puna-alueen aurinkokeratoosin hoitoon ei ole tutkittu.

Imikimodiemulsiovoidehoitoa ei suositella, ennen kuin iho on parantunut mahdollisen aiemman lääke- tai leikkaushoidon jäljiltä. Valmisteen levittäminen rikkoutuneelle iholle voi lisätä imikimodin systeemistä imeytymistä, jolloin haittatapahtumien riski suurenee (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Koska palamisherkkyys saattaa lisääntyä Zyclara-hoidon aikana, on suositeltavaa käyttää aurinkosuojavoidetta ja pitää auringonvalolle tai keinotekoiselle auringonvalolle (solarium tai UVA-/UVB-hoito) altistuminen mahdollisimman vähäisenä tai välttää sitä kokonaan. Hoidettu ihoalue pitää suojata auringonvalolta.

Tietoja ei ole saatavilla 3,75-prosenttisen imikimodin käytöstä aurinkokeratoosin hoidossa muilla anatomisilla alueilla kuin kasvojen ja päänahan iholla.

Imikimodia ei suositella sellaisten aurinkokeratoosimuutosten hoitoon, joissa on huomattavaa hyperkeratoosia tai hypertrofiaa, kuten ihosarvissa.

Paikalliset ihoreaktiot
Hoidon aikana ja ihon parantumiseen saakka ihon ulkonäkö poikkeaa todennäköisesti selvästi normaalista. Paikalliset ihoreaktiot ovat yleisiä, mutta ne lievittyvät yleensä hoidon jatkuessa tai parantuvat sen päätyttyä. Voimakkaita paikallisia tulehdusreaktioita, kuten nesteen tihkumista ihosta tai ihon rikkoutumista, voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä vain muutaman käyttökerran jälkeen.

Täydellisen paranemisen ja paikallisten ihoreaktioiden voimakkuuden välillä on yhteys (esim. punoituksen osalta). Nämä paikalliset ihoreaktiot voivat liittyä paikallisen immuunivasteen stimuloitumiseen. On niin ikään mahdollista, että imikimodi pahentaa tulehduksellisia ihosairauksia. Hoito voidaan keskeyttää useiden päivien ajaksi, jos potilas kokee hoidon aiheuttavan liiallista tukaluutta tai jos paikallisen ihoreaktion vaikeusaste sitä edellyttää. Imikimodiemulsiovoiteen käyttöä voidaan jatkaa, kun ihoreaktio on lievittynyt. Paikalliset ihoreaktiot ovat usein lievempiä toisen Zyclara-hoitosyklin aikana ensimmäiseen hoitosykliin verrattuna.

Systeemiset reaktiot
Voimakkaisiin paikallisiin tulehdusreaktioihin saattaa liittyä tai jo niitä ennen voi esiintyä flunssankaltaisia systeemisiä merkkejä ja oireita, kuten väsymystä, pahoinvointia, kuumetta, lihaskipua, nivelkipua ja vilunväristyksiä. Tällöin on harkittava hoidon keskeyttämistä tai annoksen muuttamista (ks. kohta 4.8).

Imikimodia on käytettävä varoen, jos potilaan hematologinen lähtötilanne on tavallista heikompi (ks. kohta 4.8).

Erityisryhmät
Potilaita, joilla on sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei kuulunut kliinisiin tutkimuksiin. Hoitoa on annettava varoen näille potilaille.

Käyttö immuunivajeen ja/tai autoimmuunisairauksien yhteydessä
Zyclaran turvallisuutta ja tehokkuutta immuunivajepotilaiden (esim. elinsiirtopotilaiden) ja/tai autoimmuunisairauksia sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Siksi imikimodiemulsiovoiteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa tällaisia potilaita (ks. kohta 4.5). On syytä pohtia, miten imikimodihoidosta saatu hyöty tasapainotetaan näissä tilanteissa suhteessa riskiin, joka liittyy mahdolliseen siirteen hylkimisreaktioon tai käänteishyljintään tai autoimmuunisairauden mahdolliseen pahenemiseen.

Hoidon uusiminen
Hoidon uusimista koskevia tietoja ei ole saatavilla tilanteista, joissa aiemmin kahdella hoitosyklillä onnistuneesti hoidettu aurinkokeratoosi on uusinut myöhemmin.

Apuaineet
Stearyylialkoholi ja setyylialkoholi saattavat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218) ja propyyliparahydroksibentsoaatti (E 216) saattavat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Tämä koskee myös immunosuppressantteja. Mahdolliset yhteisvaikutukset systeemisten lääkkeiden kanssa jäänevät kuitenkin vähäisiksi imikimodiemulsiovoiteen vähäisen perkutaanisen imeytymisen vuoksi.

Imikimodiemulsiovoiteen immunostimuloivien ominaisuuksien vuoksi sitä tulee käyttää varoen, jos potilas saa immunosuppressantteja (ks. kohta 4.4).

Zyclaran ja muiden imikimodiemulsiovoiteiden käyttöä saman ihoalueen hoidossa tulee välttää, koska ne sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta (imikimodia), ja tällöin paikallisten ihoreaktioiden riski voi olla suurempi ja mahdolliset reaktiot voivat olla vaikeampia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Imikimodin käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).
Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Zyclaraa raskaana oleville naisille. Zyclaraa tulee käyttää raskauden aikana vain, jos odotettava hyöty on mahdollisia sikiöön kohdistuvia riskejä suurempi.

Imetys
Mitään erityisiä suosituksia tai rajoituksia valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei voida antaa.

Hedelmällisyys
Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla, mahdollinen ihmiseen kohdistuva riski ei ole tiedossa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zyclaralla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä
Seuraavassa esitetyt tiedot koskevat kahta kaksoissokkoutettua tutkimusta, joihin osallistui 319 joko Zyclaraa tai pelkkää vehikkeliä käyttänyttä tutkittavaa. Tutkittavat levittivät päivittäin enintään kaksi annospussillista 3,75-prosenttista Zyclara-emulsiovoidetta tai vehikkeliä sairaalle ihoalueelle (joko koko kasvojen alue tai kaljuuntuva päänahka, ei kuitenkaan molemmat) kahden 2 viikon pituisen hoitosyklin ajan siten, että syklien välille jäi 2 viikon pituinen tauko.

Useimmilla Zyclara-emulsiovoidetta aurinkokeratoosin hoitoon käyttävillä potilailla ilmenee voiteen levityskohdassa paikallisia ihoreaktioita (useimmiten punoitusta, rupia ja kesimistä / ihon kuivumista). Paikalliset haittavaikutukset edellyttivät tauon pitämistä (hoidon keskeyttämistä) kuitenkin vain 11 %:lla (17/160) Zyclaraa koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista. Imikimodihoitoa saaneet potilaat ilmoittivat joidenkin systeemisten haittavaikutusten, mm. päänsäryn ja väsymyksen esiintymisestä.

Haittavaikutustaulukko
Taulukossa esitetyt tiedot koskevat:

- Zyclaraa tai vehikkeliä edellä mainituissa tutkimuksissa käyttäneitä potilaita (esiintymistiheys hyvin yleisestä melko harvinaiseen, kun esiintymistiheys on ollut suurempi kuin vehikkelin käytön yhteydessä)
- 5-prosenttisen imikimodiemulsiovoiteen käytöstä saatua kokemusta.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen (≥ 1/10)
Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	**Yleisyys**	**Haittavaikutus**
Infektiot	Yleinen	Herpes simplex
	Melko harvinainen	Infektio
		Märkärakkulat
	Esiintymistiheys tuntematon	Ihoinfektio
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia
	Esiintymistiheys tuntematon	Hemoglobiiniarvon pieneneminen
		Valkosolujen väheneminen
		Neutrofiilien väheneminen
		Verihiutaleiden väheneminen
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Autoimmuunisairauksien paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus
		Verensokeriarvon suureneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
	Melko harvinainen	Masentuneisuus
		Ärtyisyys
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
		Huimaus
Silmät	Melko harvinainen	Sidekalvon ärsytys
		Silmäluomien turvotus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Nenän tukkoisuus
		Nielun ja kurkunpään kipu
Maksa ja sappi	Esiintymistiheys tuntematon	Maksaentsyymiarvojen suureneminen
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
		Ripuli
		Oksentelu
	Melko harvinainen	Suun kuivuus

Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Punoitus
		Ruvet
		Ihon kesiminen
		Ihon turvotus
		Ihon haavaumat
		Ihon hypopigmentaatio
	Yleinen	Dermatiitti
	Melko harvinainen	Kasvojen turvotus
	Harvinainen	Ihon etäreaktio
	Esiintymistiheys tuntematon	Hiustenlähtö
		Erythema multiforme
		Stevens-Johnsonin oireyhtymä
		Ihon punahukka
		Ihon hyperpigmentaatio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu
		Nivelkipu
	Melko harvinainen	Selkäkipu
		Raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Levityskohdan punoitus
		Levityskohdan rupeutuminen
		Levityskohdan kesiminen
		Levityskohdan kuivuus
		Levityskohdan turvotus
		Levityskohdan haavaumat
		Levityskohdan eritys
	Yleinen	Levityskohdan reaktio
		Levityskohdan kutina
		Levityskohdan kipu
		Levityskohdan turvotus
		Levityskohdan kirvely
		Levityskohdan ärsytys
		Levityskohdan ihottuma
		Väsymys
		Kuume
		Influenssan kaltainen sairaus
		Kipu
		Rintakipu

	Melko harvinainen	Levityskohdan dermatiitti
		Levityskohdan verenvuoto
		Levityskohdan näppylät
		Levityskohdan parestesia
		Levityskohdan hyperestesia
		Levityskohdan tulehdus
		Levityskohdan arpeutuminen
		Levityskohdan ihon rikkoutuminen
		Levityskohdan vesirakkulat
		Levityskohdan kuumoitus
		Astenia
		Vilunväristykset
		Letargia
		Epämiellyttävä olo
		Tulehdus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Veri ja imukudos
5-prosenttisen imikimodiemulsiovoiteen käyttöä koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu hemoglobiini- ja valkosoluarvojen, absoluuttisen neutrofiiliarvon ja verihiutalearvon pienenemistä. Näiden muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä, jos potilaan hematologinen lähtötilanne on normaali. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole arvioitu potilaita, joiden hematologinen lähtötilanne on tavallista heikompi. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu esiintyneen hoitoa vaatinutta hematologisten arvojen heikkenemistä.

Ihoinfektio
Ihoinfektioita on havaittu imikimodi-hoidon aikana. Vaikka vakavia jälkiseurauksia ei ole ilmennyt, infektion mahdollisuus on aina syytä ottaa huomioon, kun iho ei ole ehjä.

Hypo- ja hyperpigmentaatio
5-prosenttisen imikimodiemulsiovoiteen käytön jälkeen on ilmoitettu esiintyneen paikallista hypopigmentaatiota ja hyperpigmentaatiota. Seurantatiedot viittaavat siihen, että nämä ihon värimuutokset saattavat jäädä pysyviksi joillakin potilailla.

Ihon etäreaktio
5-prosenttista imikimodiemulsiovoidetta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa on harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu esiintyneen ihon etäreaktioita, myös erythema multiformea.

Hiustenlähtö
Kliinisissä tutkimuksissa, joissa on arvioitu 5-prosenttisen imikimodiemulsiovoiteen käyttöä aurinkokeratoosin hoidossa, on havaittu hiustenlähtöä 0,4 %:lla (5/1 214) tutkittavista hoidettavalla alueella tai sen ympärillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Imikimodiemulsiovoiteen systeeminen yliannostus on epätodennäköinen, kun sitä käytetään paikallisesti, sillä sen perkutaaninen imeytyminen on hyvin vähäistä. Kaniineilla tehdyt tutkimukset

ovat osoittaneet imikimodin letaalin ihoannoksen olevan suurempi kuin 5 g/kg. Jos imikimodiemulsiovoidetta käytetään paikallisesti jatkuvasti liian suurina annoksina, seurauksena voi olla vaikeita paikallisia ihoreaktioita, ja systeemisten reaktioiden riski voi suurentua.

Vahingossa suun kautta otetun 200 mg:n imikimodikerta-annoksen (mikä vastaa yli 21 Zyclara-annospussin sisältämää lääkemäärää) seurauksena voi olla pahoinvointia, oksentelua, päänsärkyä, lihaskipua ja kuumetta. Kliiniseltä kannalta vakavin haittatapahtuma, jonka ilmoitettiin esiintyneen useiden suun kautta otettujen ≥ 200 mg:n annosten jälkeen, oli verenpaineen lasku, joka korjaantui suun kautta tai laskimoon annetun nesteytyksen avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisantibiootit ja kemoterapia-aineet dermatologiseen käyttöön, viruslääkkeet, ATC-koodi: D06BB10

Farmakodynaamiset vaikutukset
Imikimodi on immuunivasteen muuntaja. Se on imidatsoliinien johtoyhdiste. Saturoituvaa sitoutumista koskevat tutkimukset viittaavat siihen, että imikimodiin reagoivissa soluissa on solukalvon reseptoreita, joiden välityksellä imikimodi vaikuttaa; kyseessä ovat Tollin kaltaiset reseptorit 7 ja 8. Imikimodi indusoi alfainterferonin (IFN-α) ja muiden sytokiinien vapautumista ihmisen ja eläimen eri soluista (esim. ihmisen monosyyteistä/makrofageista ja sarveissoluista). Kun imikimodiemulsiovoidetta levitettiin hiiren iholle paikallisesti *in vivo*, IFN-pitoisuus ja tuumorinekroositekijän (TNF) pitoisuus suurenivat verrattuna hoitamattomien hiirten ihoon. Se, mitä sytokiineja imikimodi indusoi, vaihtelee solun lähtökudoksen mukaan. Lisäksi imikimodi indusoi sytokiinien vapautumista, kun sitä levitettiin iholle tai annettiin suun kautta eri laboratoriokoe-eläimiä ja ihmistä koskeneissa tutkimuksissa. Koe-eläinmalleissa imikimodi tehoaa virusinfektioihin ja vaikuttaa kasvaimia vastaan pääasiassa indusoimalla alfainterferonin ja muiden sytokiinien vapautumista.

Ihmisellä todettiin alfainterferonin ja muiden sytokiinien systeemisten pitoisuuksien suurenevan imikimodin paikallisen käytön jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus
Zyclaran tehoa tutkittiin kahdessa kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa tutkimuksessa, joissa vertailuvalmisteena oli vehikkeli eli lääkkeen vaikuttamaton perusaine. Potilailla oli 5–20 tyypillistä, näkyvää tai palpoituvaa aurinkokeratoosimuutosta joko koko kasvojen tai kaljuuntuvan päänahan alueella yli 25 cm^2:n alalla. Tutkimuksissa 319 tutkittavaa sai aurinkokeratoosin hoitoon kerran vuorokaudessa enintään kaksi annospussillista 3,75-prosenttista imikimodiemulsiovoidetta tai vastaavaa vehikkeliemulsiovoidetta kahden 2 viikkoa kestävän hoitosyklin ajan siten, että syklien välille jäi 2 viikon pituinen tauko. Yhdistettyjen tutkimustulosten perusteella muutokset olivat parantuneet täysin koko kasvojen tai kaljuuntuvan päänahan alueelta 8 viikon kuluttua hoidon päättymisestä tapahtuneella käynnillä eri hoitoryhmissä seuraavasti: 3,75-prosenttinen imikimodiemulsiovoide 35,6 % (57/160 potilasta; luottamusväli 28,2 %, 43,6 %) ja vehikkeli 6,3 % (10/159 potilasta; luottamusväli 3,1 %, 11,3 %). Turvallisuudessa ja tehokkuudessa ei kokonaisuudessaan havaittu eroja 65 vuotta täyttäneiden ja sitä nuorempien potilaiden välillä. Okasolusyöpää ilmoitettiin esiintyneen 1,3 %:lla (2/160) imikimodihoitoa saaneista potilaista ja 0,6 %:lla (1/159) vehikkeliä saaneista potilaista. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Seurantatutkimukseen osallistui potilaita, joiden aurinkokeratoosimuutokset oli alun perin saatu hoidettua imikimodiemulsiovoiteella, ja heitä seurattiin vähintään 14 kuukauden ajan ilman jatkohoitoja; aurinkokeratoosi pysyi täysin poissa koko hoidetulta alueelta (koko kasvot tai päänahka) 40,5 %:lla potilaista. Tietoja uusiutumisesta tätä pidemmältä aikavälilta ei ole.

Pediatriset potilaat
Aurinkokeratoosia ei yleensä esiinny lapsilla, eikä sitä tutkittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Vähemmän kuin 0,9 % paikallisesti levitetystä radioaktiivisella aineella merkitystä imikimodikerta-annoksesta imeytyi koehenkilöiden ihon läpi.

Systeeminen altistus (perkutaaninen läpäisy) laskettiin virtsaan ja ulosteeseen päätyneen [^{14}C]-merkitystä imikimodista peräisin olevan hiili-14:n määrän perusteella.

3,75 % imikimodiemulsiovoiteella tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa aurinkokeratoosia sairastavien potilaiden koko kasvojen ja/tai päänahan alueelle (pinta-ala noin 200 cm^2) levitettiin kerran vuorokaudessa 2 annospussillista (18,75 mg imikimodia/vrk) enintään kolmen viikon ajan, jolloin imikimodin systeemisen imeytymisen havaittiin olevan vähäistä. Vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin 2 viikossa, ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika (T_{max}) oli 6–9 tuntia viimeisestä levityskerrasta.

Jakautuminen
Imikimodin huippupitoisuuden keskiarvo seerumissa tutkimuksen lopussa oli 0,323 ng/ml.

Biotransformaatio
Suun kautta otettu imikimodi metaboloituu nopeasti ja täydellisesti kahdeksi päämetaboliitiksi.

Eliminaatio
Verenkiertoon imeytynyt pieni lääkeainemäärä erittyi nopeasti sekä virtsaan että ulosteeseen keskimäärin suhteessa 3:1.
Farmakokineettisessä tutkimuksessa paikallisesti käytetyn 3,75 -prosenttisen imikimodiemulsiovoiteen näennäisen puoliintumisajan laskettiin olevan noin 29 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, mutageenisuutta ja teratogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tehdyssä neljä kuukautta kestäneessä ihotoksisuutta koskeneessa tutkimuksessa havaittiin, että ruumiinpaino laski ja pernan paino suureni merkitsevästi, kun annokset olivat 0,5 mg/kg ja 2,5 mg/kg; vastaavia vaikutuksia ei todettu neljä kuukautta kestäneessä hiirillä tehdyssä tutkimuksessa. Molemmilla lajeilla havaittiin paikallista ihoärsytystä, varsinkin suurempia annoksia käytettäessä.

Hiirillä tehdyssä 18 kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa levitettiin valmistetta iholle kolmena päivänä viikossa, eikä kasvaimia syntynyt levityskohtaan. Ainoastaan naarashiirillä maksasoluadenoomien ilmaantuvuus oli hieman suurempi verrokkeihin nähden. Tämä ilmaantuvuus sopii hyvin spontaanisti muodostuvien kasvainten vaihtelun piiriin hiiriä ja niiden ikiä koskevien vastaavuustietojen perusteella. Siksi näiden löydösten katsotaan olevan sattumalöydöksiä. Koska imikimodin systeeminen imeytyminen ihmisen iholta on vähäistä ja koska se ei ole mutageeninen aine, ihmiselle systeemisestä altistuksesta mahdollisesti koituva riski on todennäköisesti pieni. Kasvaimia ei myöskään havaittu rotilla tehdyssä 2 vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin suun kautta.

Imikimodiemulsiovoidetta tutkittiin fotokarsinogeenisuutta koskevan biologisen määrityksen avulla karvattomilla albiinohiirillä, jotka altistettiin simuloidulle auringon ultraviolettisäteilylle (UVR). Eläimiä käsiteltiin imikimodiemulsiovoiteella kolmesti viikossa ja säteilytettiin 5 päivänä viikossa 40 viikon ajan. Sen jälkeen hiiriä seurattiin vielä 12 viikkoa. Kasvaimia ilmeni aiemmin ja enemmän ryhmässä, jota käsiteltiin vehikkelivoiteella, kuin pieniannoksista UV-säteilyä saaneiden hiirten

vertailuryhmässä. Tämän löydöksen merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä. Imikimodiemulsiovoiteen paikallinen käyttö ei aiheuttanut mitään annosta käytettäessä kasvainten lisääntymistä verrattuna pelkkää vehikkeliä saaneeseen ryhmään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Isostearinihappo
Bentsyylialkoholi
Setyylialkoholi
Stearyylialkoholi
Valkovaseliini
Polysorbaatti 60
Sorbitaanistearaatti
Glyseroli
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)
Propyyliparahydroksibentsoaatti (E 216)
Ksantaanikumi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Annospussin sisältöä ei saa käyttää uudelleen avaamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauksessa on 14, 28 tai 56 kerta-annospussia, jotka on valmistettu polyesterista / valkoisesta LD-polyeteenistä / alumiinifoliosta. Yhdessä annospussissa on 250 mg emulsiovoidetta.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda AB
Pipers väg 2A
170 73 Solna
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/12/783/001-003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23/08/2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu/.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

3M Health Care Limited
Derby Road
Loughborough
Leicester
LE11 5SF
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zyclara 3.75% emulsiovoide
imikimodi

2. VAIKUTTAVA AINE

Kukin annospussi sisältää 9,375 mg imikimodia 250 mg:ssa emulsiovoidetta (3,75 %).
Gramma emulsiovoidetta sisältää 37,5 mg imikimodia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: isostearinihappo, bentsyylialkoholi, setyylialkoholi, stearyylialkoholi, valkoinen pehmeä parafiini, polysorbaatti 60, sorbitaanistearaatti, glyseroli, metyylihydroksibentsoaatti (E 218), propyylihydroksibentsoaatti (E 216), ksantaanikumi, puhdistettu vesi.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Emulsiovoide
14 annospussia
28 annospussia
56 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Iholle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön. Hävitä käytön jälkeen annospussiin jäänyt voide.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Myyntiluvan haltija:
Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zyclara

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

VOIDEPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zyclara 3.75% emulsiovoide
imikimodi
Iholle.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zyclara 3,75 % emulsiovoide
imikimodi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Zyclara on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zyclaraa
3. Miten Zyclaraa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zyclaran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zyclara on ja mihin sitä käytetään

Zyclara 3,75 % emulsiovoiteen vaikuttava aine on imikimodi.

Tämä reseptilääke on tarkoitettu aurinkokeratoosin hoitoon aikuisille.

Tämä lääke saa elimistön oman immuunijärjestelmän muodostamaan sellaisia luonnollisia aineita, jotka auttavat aurinkokeratoosin hoidossa.

Aurinkokeratoosimuutokset näyttävät karheilta ihoalueilta, joita esiintyy runsaalle auringonvalolle joskus elinaikanaan altistuneilla henkilöillä. Nämä ihoalueet voivat olla muun ihon värisiä, harmahtavia, vaaleanpunaisia, punaisia tai ruskeita. Ne voivat olla litteitä ja hilseileviä tai koholla olevia, karheita, kovia ja syyläisiä.

Tätä lääkettä saa käyttää kasvojen tai päänahan alueen aurinkokeratoosin hoitoon vain silloin, kun lääkäri on todennut sen sopivimmaksi hoidoksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zyclaraa

Älä käytä Zyclaraa

- jos olet allerginen imikimodille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Zyclaraa:
- jos olet käyttänyt aiemmin tätä lääkettä tai muita vastaavia valmisteita, joiden pitoisuus on ollut erilainen
- jos sinulla on immuunijärjestelmän toimintaan liittyviä ongelmia tai jos käytät immuunijärjestelmää lamaavia lääkkeitä (esim. elinsiirron jälkeen käytettävät hylkimisenestolääkkeet)

- jos verenkuvasi poikkeaa normaalista.

Yleiset hoito-ohjeet

- Jos olet hiljattain ollut leikkauksessa tai saanut lääkitystä, joka on vaikuttanut hoidettavaan ihoalueeseen, odota kunnes iho on parantunut, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.
- Vältä emulsiovoiteen joutumista silmiin, huulille ja sieraimiin. Jos voidetta kuitenkin joutuu näihin kohtiin, huuhtele se pois vedellä.
- Käytä voidetta ainoastaan ulkoisesti (kasvojen tai päänahan iholle).
- Älä käytä enempää voidetta kuin lääkäri on määrännyt.
- Älä peitä käsiteltyä kohtaa siteellä tai muulla sidoksella tämän lääkkeen levittämisen jälkeen.
- Jos tunne ihoalueella muuttuu liian tukalaksi, pese voide pois miedolla saippualla ja vedellä. Heti kun tunne rauhoittuu, voit jatkaa voiteen käyttöä tavanomaisen aikataulun mukaan. Voidetta ei saa levittää useammin kuin kerran vuorokaudessa.
- Älä käytä aurinkolamppua äläkä käy solariumissa ja vältä auringonvalolle altistumista mahdollisimman tarkasti tämän lääkehoidon aikana. Jos käyt ulkona päivällä, käytä aurinkosuojavoidetta ja suojaavaa vaatetusta sekä leveälieristä hattua.

Paikalliset ihoreaktiot

Zyclara-hoidon aikana sinulla, kuten useimmilla muillakin potilailla, voi ilmetä paikallisia ihoreaktioita, jotka johtuvat lääkkeen vaikutustavasta. Nämä reaktiot voivat olla merkkejä siitä, että lääke vaikuttaa kuten sen on tarkoitus.

Hoidon aikana ja ihon parantumiseen saakka ihon ulkonäkö poikkeaa todennäköisesti selvästi normaalista. Lisäksi on mahdollista, että jo olemassa oleva tulehdus voi pahentua tilapäisesti.
Tämä lääke saattaa myös aiheuttaa flunssankaltaisia oireita (mm. väsymystä, pahoinvointia, kuumetta, lihas- ja nivelkipua sekä vilunväristyksiä) ennen paikallisten ihoreaktioiden ilmenemistä tai samaan aikaan niiden kanssa.
Hoitovastetta ei voida arvioida riittävän hyvin, ennen kuin paikalliset ihoreaktiot ovat menneet ohi. Hoitoa tulee jatkaa lääkemääräyksen mukaisesti.

Tämä lääke voi tuoda esiin sellaisia aurinkokeratoosimuutoksia, jotka eivät aiemmin ole olleet näkyvissä tai tunnettavissa, ja nämä muutokset voivat hävitä myöhemmin hoidon ansiosta. Hoitoa tulee jatkaa kuurin loppuun saakka, vaikka kaikki muutokset näyttäisivät hävinneen.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille, koska sen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten tai nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Lasten ja nuorten imikimodilääkitystä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Muut lääkevalmisteet ja Zyclara

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys

Raskaus
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys
Mitään erityisiä suosituksia tai rajoituksia valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei voida antaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Zyclara sisältää metyyliparahydroksibentsoaattia, propyyliparahydroksibentsoaattia, setyylialkoholia ja stearyylialkoholia

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218) ja propyyliparahydroksibentsoaatti (E 216) saattavat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita.
Setyylialkoholi ja stearyylialkoholi voivat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

3. Miten Zyclaraa käytetään

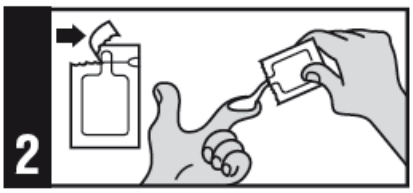
Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Älä käytä tätä lääkettä, ennen kuin lääkäri on näyttänyt sinulle, miten sitä kuuluu käyttää.

Tätä lääkettä saa käyttää ainoastaan kasvojen tai päänahan alueella ilmenevän aurinkokeratoosin hoitoon.

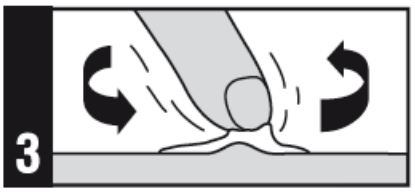
Annostus
Levitä tätä lääkettä hoidettavalle ihoalueelle kerran vuorokaudessa juuri ennen nukkumaanmenoa. Enimmäisvuorokausiannos on 2 annospussia (500 mg = 2 annospussia, joista kummassakin on 250 mg).
Tätä lääkettä ei saa levittää suuremmalle alueelle kuin joko koko kasvojen alueelle **tai** kaljuuntuvan päänahan alueelle.

Käyttötapa

1. Pese ennen nukkumaanmenoa kädet ja hoidettava alue huolellisesti miedolla saippualla ja vedellä. Kuivaa kädet hyvin ja anna hoidettavan alueen kuivua.



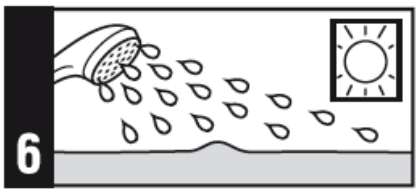
2. Avaa uusi Zyclara-annospussi juuri ennen käyttöä ja purista emulsiovoidetta sormenpäähän. Yhdellä levityskerralla saa käyttää enintään 2 annospussia.



3. Levitä ohut kerros voidetta hoidettavalle alueelle. Hiero voidetta varovasti ihoon, kunnes sitä ei enää näy. Vältä voiteen joutumista silmiin, huulille ja sieraimiin.

4. Kun olet levittänyt voiteen, hävitä avattu annospussi. Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.

5. Anna voiteen vaikuttaa iholla noin 8 tuntia. Älä kastele levityskohtaa suihkussa tai kylvyssä tänä aikana. Älä peitä käsiteltyä kohtaa siteellä tai muulla sidoksella.



6. Kun noin 8 tuntia on kulunut, pese voiteen levityskohta miedolla saippualla ja vedellä.

Hoidon kesto
Hoito aloitetaan niin, että emulsiovoidetta levitetään iholle päivittäin kahden viikon ajan. Sen jälkeen pidetään kahden viikon tauko, jonka jälkeen emulsiovoidetta levitetään taas iholle päivittäin loppujen kahden viikon ajan.

Jos käytät enemmän Zyclaraa kuin sinun pitäisi

Jos olet levittänyt liikaa voidetta iholle, pese ylimääräinen voide pois miedolla saippualla ja vedellä. Jos ihoreaktioita ilmenee, voit jatkaa hoitoa tavanomaisen aikataulun mukaan heti niiden mentyä ohi. Voidetta ei saa levittää useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Jos vahingossa nielet tätä lääkettä, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Zyclaraa

Jos Zyclara-annoksen levittäminen jää väliin, levitä seuraava annos vasta seuraavana iltana. Jatka sen jälkeen hoitoa tavanomaisen aikataulun mukaan. Voidetta ei saa levittää useammin kuin kerran vuorokaudessa. Kumpikaan hoitojakso ei saa kestää yli 2 viikkoa, vaikka annoksia olisi jäänyt väliin.

Jos lopetat Zyclaran käytön

Keskustele lääkärin kanssa ennen Zyclara-hoidon lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos havaitset tämän lääkkeen käytön aikana seuraavia vaikeita haittavaikutuksia:
Vakavat ihoreaktiot, joihin liittyvät ihomuutokset ovat aluksi pieniä punoittavia ihoalueita ja muuttuvat sitten läiskiksi, joissa on sisäkkäisiä renkaita. Näihin ihoreaktioihin voi liittyä mm. kutinaa, kuumetta tai yleistä sairaudentunnetta, nivelsärkyä, näköhäiriöitä, kirvelyä, silmien kipua tai kutinaa

sekä suun haavaumia. Jos sinulla ilmenee tällaisia oireita, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja kerro oireista heti lääkärille.

Joillakin potilailla on havaittu verisoluarvojen pienenemistä. Tämän seurauksena infektioalttius voi lisääntyä, mustelmia voi tulla tavallista herkemmin tai olo voi tuntua väsyneeltä. Jos sinulla ilmenee jokin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

Jos havaitset ihon märkimistä tai muita infektion merkkejä, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Monet tämän lääkkeen haittavaikutuksista johtuvat sen paikallisesti ihoon kohdistuvasta vaikutuksesta. Paikalliset ihoreaktiot voivat olla merkkejä siitä, että lääke vaikuttaa kuten sen on tarkoitus. Jos tämän lääkehoidon aikana ilmenevä ihoreaktio on hyvin voimakas tai aiheuttaa liikaa vaivoja, keskeytä voiteen käyttö ja pese ihoalue miedolla saippualla ja vedellä. Ota sen jälkeen yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. He saattavat kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön muutamaksi päiväksi (eli pitämään lyhyen hoitotauon).

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu esiintyneen imikimodin käytön yhteydessä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)
- Ihon punoitus, rupeutuminen ja kesiminen, eritys, ihon kuivuus, ihon turvotus, ihon haavaumat ja ihon värinpuutos levityskohdassa

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
- Muut reaktiot levityskohdassa, esim. ihotulehdus, kutina, kipu, kirvely, ärsytys ja ihottuma
- Imusolmukkeiden turpoaminen
- Päänsärky
- Huimaus
- Ruokahaluttomuus
- Pahoinvointi
- Ripuli
- Oksentelu
- Flunssankaltaiset oireet
- Kuume
- Kipu
- Lihas- ja nivelkipu
- Rintakipu
- Unettomuus
- Väsymys
- Virusinfektio (herpes simplex)
- Verensokeriarvon suureneminen

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)
- Levityskohdan muutokset, esim. verenvuoto, pienet näppylät, tulehdus, pistelyntunne, kosketusherkkyyden lisääntyminen, arpeutuminen, kuumoitus, ihon rikkoutuminen, vesikellot tai märkärakkulat
- Heikkous
- Vilunväristykset
- Horrosmainen tila (letargia)
- Epämiellyttävä olo
- Kasvojen turvotus
- Selkäkipu
- Raajakipu
- Nenän tukkoisuus
- Kurkkukipu
- Silmien ärtyminen
- Silmäluomien turvotus

- Masentuneisuus
- Ärtyisyys
- Suun kuivuus

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- Autoimmuunisairauksien paheneminen (autoimmuunisairaus on normaalista poikkeavasta immuunivasteesta johtuva sairaus)
- Muualla kuin levityskohdassa ilmenevät ihoreaktiot

Yleisyys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- Ihon värimuutokset
  Joillakin potilailla on ilmennyt ihon värimuutoksia Zyclaran levityskohdassa. Vaikka nämä muutokset ovat yleensä parantuneet ajan myötä, joskus ne voivat olla pysyviä.
- Hiustenlähtö
  Pienellä osalla potilaista on ilmennyt hiustenlähtöä hoidettavalla alueella tai sen läheisyydessä.
- Maksaentsyymiarvojen suurentuminen
  Maksaentsyymiarvojen suurentumista on ilmoitettu esiintyneen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zyclaran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
Säilytä alle 25 °C.

Annospussin sisältöä ei saa käyttää uudelleen avaamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zyclara sisältää

- Vaikuttava aine on imikimodi. Yksi annospussi sisältää 9,375 mg imikimodia 250 mg:ssa emulsiovoidetta (100 mg emulsiovoidetta sisältää 3,75 mg imikimodia).
- Muut aineet ovat isostearinihappo, bentsyylialkoholi, setyylialkoholi, stearyylialkoholi, valkovaseliini, polysorbaatti 60, sorbitaanistearaatti, glyseroli, metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218), propyyliparahydroksibentsoaatti (E 216), ksantaanikumi, puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Yksi Zyclara 3,75 % -emulsiovoideannospussi sisältää 250 mg tasaista, valkoista tai hieman kellertävää emulsiovoidetta.

- Pakkauksessa on 14, 28 tai 56 kerta-annospussia, jotka on valmistettu polyesterista / valkoisesta LD-polyeteenistä / alumiinifoliosta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija
Meda AB
Pipers väg 2A
170 73 Solna
Ruotsi

Valmistaja
3M Health Care Limited
Derby Road
Loughborough
Leicestershire LE11 5SF
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien
Meda Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166
Terhulpsesteenweg
1170 Brussels
Tél/Tel: +32 (0)2 5 04 08 11

Luxembourg/Luxemburg
Meda Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166
Terhulpsesteenweg
B-1170 Brussels
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5 04 08 11

България
MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH
представителство за България
Одрин 71-75
1303 София
Тел: +359 2 4177977

Magyarország
MEDA PHARMA Hungary Kereskedelmi Kft.
1139 Budapest
Váci ut 91
Tel: +36 1 236 3410

Česká republika
MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441 / 46
100 10 Praha 10
Tel: +420 234 064 203

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
10,Triq il -Masgar
Qormi QRM3217
Tel: +356 21 446205

Danmark
Meda AS
Solvang 8
3450 Allerød
Tlf: +45 44 52 88 88

Nederland
MEDA Pharma B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen
Tel: +31 (0)20 751 65 00

Deutschland
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel: +49 (0) 6172 888 01

Norge
Meda A/S
Askerveien 61
1384 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Eesti
Meda Pharma SIA
Parda tn 4
10151 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

Ελλάδα
MEDA Pharmaceuticals A.E.
Ευρυτανίας, 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Τηλ: +30 210 6 77 5690

España
Meda Pharma S.A.U.
Avenida de Castilla, 2
Parque Empresarial San Fernando
Edificio Berlín
28830 San Fernando de Henares (Madrid)
Tel: +34 91 669 93 00

France
MEDA Pharma
25 Bd de l´Amiral Bruix
F-75016 PARIS
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

Hrvatska
Medical Intertrade d.o.o.
Dr. Franje Tuđmana 3
10431 Sveta Nedelja
Tel: +385 1 3374 010

Ireland
Meda Health Sales Ireland Ltd.
Unit 34/35, Block A,
Dunboyne Business Park,
Dunboyne, Co Meath, Ireland
Tel: +353 1 802 66 24

Ísland
Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Svíþjóð
Sími: +46 8 630 1900

Italia
Meda Pharma S.p.A.
Via Felice Casati, 20
20124 Milano
Tel: +39 02 57 416 1

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

Polska
Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.
ul. Domaniewska 39A
02-672 Warszawa
Tel: +48 22 697 7100

Portugal
MEDA Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Rua do Centro Cultural, 13
1749-066 Lisboa
Tel: +351 21 842 0300

România
MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH
Reprezentanta Romania
Calea Floreasca 141-143, et4
014467 Bucuresti
Tel.: +40 21 230 90 30

Slovenija
MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH
Podružnica Ljubljana
Cesta 24. junija 23
Ljubljana
Tel: +386 59 096 951

Slovenská republika
MEDA Pharma spol. s. r.o.
Trnavská cesta 50
821 02 Bratislava
Tel: +421 2 4914 0172

Suomi/Finland
Meda Oy
Vaisalantie 4/Vaisalavägen 4
FIN-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 720 9550

Sverige
Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Tel: +46 (0)8 630 1900

Κύπρος
Χρ.Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λεωφ. Κιλκίς 35,
2234 Λατσιά
Τηλ. +357 22 49 03 05

Latvija
SIA Meda Pharma
Vienibas gatve 109
Riga LV-1058
Tālr: +371 67616137

Lietuva
Meda Pharma SIA
Ukmergės street 369A
LT-12142 Vilnius
Tel. + 370 52059367

United Kingdom
Meda Pharmaceuticals Ltd.
Skyway House
Parsonage Road
Takeley
Bishop´s Stortford
CM22 6PU
Tel.: + 44 845 460 0000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu/.