

**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  
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216) 0,2 mg / g emulsiovoidetta  
Setyylialkoholi 22,0 mg / g emulsiovoidetta  
Stearyylialkoholi 31,0 mg / g emulsiovoidetta  
Bentsyylialkoholi 20,0 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

#### Annostus

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 kestävä hoidosyklin 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 tunkaluutta 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 yhtä uutta 2 viikon Zyclara-hoitojaksoa voidaan harkita.

Toisen hoitomenetelmän käyttöä suositellaan, jos hoidetuissa ihomuutoksissa ei todeta riittävää vastetta Zyclara-valmisteelle.

Jos kahdella 2 viikkoa kestäneellä Zyclara-hoitosyklillä hoidetut aurinkokeratoosimuutokset uusiutuvat, 2 viikkoa kestävä Zyclara-hoitosykli voidaan uusia vielä kerran tai kahdesti vähintään 12 viikon hoitotauon jälkeen.

#### *Maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei osallistunut kliinisiin tutkimuksiin. Kokeneen lääkärin tulee valvoa näiden potilaiden hoitoa tarkasti.

#### *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 lääkäriin 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 palamisherkkyyys saattaa lisääntyä Zyclara-hoidon aikana, on suositeltavaa käyttää aurinko-suojavoideita ja pitää auringonvalolle tai keinotekoiselle auringonvalolle (solarium tai UVA-/UVB-hoito) altistuminen mahdollisimman vähäisenä tai välttää sitä kokonaan. Hoidettu ihoalue pitää suojata auringonvalolta.

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 tukaiututta tai jos paikallisen ihoreaktion vaikeusaste sitä edellyttää. Imikimodiemulsiovoiteen käyttöä voidaan jatkaa, kun ihoreaktio on lievittänyt. 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).

Kokeneen lääkärin tulee valvoa tarkasti sellaisten potilaiden hoitoa, joilla verisolujen määrä on vähentynyt (ks. kohta 4.8).

#### Eriityisryhmät

Potilaita, joilla on sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei kuulunut klinisiin tutkimuksiin. Kokeneen lääkärin tulee valvoa näiden potilaiden hoitoa tarkasti.

#### 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 siirteiden hylkimisreaktioon tai käänteishyljintään tai autoimmuunisairauden mahdolliseen pahenemiseen.

#### Hoidon uusiminen

Kohdissa 4.2 ja 5.1 annetaan tietoa hoidon uusimisesta, jos kahdella 2 viikon Zyclara-hoitosyklillä onnistuneesti hoidetut aurinkokeratoosimuutokset uusiutuvat myöhemmin.

#### Apuaineet

Stearyylialkoholi ja setyylialkoholi saattavat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa). Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

Metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218) ja propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216) saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Imikimodiemulsiovoiteen immunostimuloivien ominaisuuksien vuoksi sitä tulee käyttää varoen, jos potilas saa immunosuppressanteja (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

Ei tiedetä, erittykö imikimodi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Zyclara-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

#### **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.

Kliinisissä tutkimuksissa useimmilla (159/160) 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. Kliinisissä kokeissa Zyclara-hoitoa saaneet potilaat ilmoittivat joidenkin

systemisten haittavaikutusten, mm. päänsäryn 6 % (10/160), ja väsymyksen 4 % (7/160), 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 ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

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

<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Hyvin yleinen	Punoitus
		Ruuet
		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	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Yleinen	Lihaskipu
		Nivelkipu
	Melko harvinainen	Selkäkipu
		Raajakipu
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleinen	Levityskohdan punoitus
		Levityskohdan rupeutuminen
		Levityskohdan kesiminen
		Levityskohdan kuivuus
		Levityskohdan turvotus
		Levityskohdan haavaumat
		Levityskohdan erityy
		Levityskohdan reaktio
	Yleinen	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 kuumeitus
		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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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 letaalien ihoannoksen olevan suurempi kuin 5 g/kg. Jos imikimodi-emulsioidetta 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  $\geq 200$  mg:n annosten jälkeen, oli verenpaineen lasku, joka korjaantui suun kautta tai laskimoon annetun nesteytyksen avulla.

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

## 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- $\alpha$ ) ja muiden sytokiinien vapautumista ihmisen ja eläimen eri soluista (esim. ihmisen monosyyteistä/makrofageista ja sarveissoluista). Kun imikimodiemulsioidetta levitettiin hiiren iholle paikallisesti *in vivo*, IFN-pitoisuus ja tuumori-nekroositekijän (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. Potilaille oli 5–20 tyypillistä, näkyvää tai palpoituvaa aurinkokeratoosimuutosta joko koko kasvojen tai kaljuuntuvan päänahan alueella yli 25 cm<sup>2</sup>:n alalla. Tutkimuksissa 319 tutkittavaa sai aurinkokeratoosin hoitoon kerran vuorokaudessa enintään kaksi annospussillista 3,75-prosenttista imikimodiemulsioidetta tai vastaavaa vehikkeliemulsioidetta kahden 2 viikkoa kestävä 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 imikimodiemulsioidetta 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) 3,75-prosenttista imikimodiemulsioidetta 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 3,75-prosenttisellä imikimodiemulsioidella, 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 ei ole tätä pidemmältä aikaväliltä 3,75-prosenttisella imikimodiemulsiovoiteella hoidetuista potilaista.

5-prosenttisen imikimodin (ei tämän 3,75-prosenttisen valmisteen) pitkäkestoisia vaikutuksia selvitettiin kahdessa avoimessa, satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa, joissa sitä verrattiin paikallisesti käytettävään diklofenaakkiin (3-prosenttinen geeli). Näissä tutkimuksissa hoidettu aurinkokeratoosialue oli yhtenäisellä noin 40 cm<sup>2</sup>:n suuruisella alueella kaljuuntuvassa päänahassa tai kasvoilla, ja lähtötilanteessa kliinisesti tyypillisiä aurinkokeratoosimuutoksia oli keskimäärin 7. Hoitoja annettiin virallisten suositusten mukaisesti. Nämä tutkimukset osoittivat, että imikimodi esti paremmin aurinkokeratoosimuutosten histologista etenemistä *in situ* -karsinoomaksi tai invasiiviseksi okasolusyöväksi kuin paikallisesti käytettävä diklofenaakki. Lisäksi nämä tutkimukset tukivat imikimodihoidon uusimista enintään kahdesti, jos aurinkokeratoosimuutokset eivät olleet kokonaan parantuneet tai jos ne uusiutuivat alun perin onnistuneen imikimodihoidon jälkeen.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa pediatria potilaita koskevat tutkimustulokset Zyclaralla aurinkokeratoosin hoidossa (katso kohta 4.2 ohjeet pediatrien potilaiden hoidosta).

## **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 [<sup>14</sup>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<sup>2</sup>) 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<sub>max</sub>) 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 merkittävästi, 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.

Imikimodiemulsioidetta tutkittiin fotokarsinogeenisuutta koskevan biologisen määrittelyn 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**

Isosteariinihappo  
Bentsyylialkoholi  
Setyylialkoholi  
Stearyylialkoholi  
Valkovaseliini  
Polysorbaatti 60  
Sorbitaanistearaatti  
Glyseroli  
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)  
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216)  
Ksantaanikumi  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

18 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Annospussin sisältöä ei saa käyttää uudelleen avaamisen jälkeen.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/12/783/001-003

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23 syyskuu 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22 maaliskuu 2017

## **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

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Saksa

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**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

### **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 emulsioidetta (3,75 %).  
Gramma emulsioidetta sisältää 37,5 mg imikimodia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: isosteariinihappo, 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**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanti

**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**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Zyclara

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**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 tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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, joka on immuunivasteen muuntaja (stimuloi immuunijärjestelmää).

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 kärsit autoimmuunisairauksista
- jos sinulle on tehty elinsiirto

- 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, huuhtelee 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 voidetta 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 vaatekappausta sekä leveälieristä hattua.

### Paikalliset ihoreaktiot

Zyclara-hoidon aikana sinulla 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.

Jos ilmenee flunssankaltaisia oireita, epä mukavaa oloa tai voimakkaita paikallisia ihoreaktioita, voit pitää hoidosta useamman taukopäivän. Sinun pitäisi jatkaa Zyclara-hoitoa, kun ihoreaktiot ovat lieventyneet. Kumpaakaan kahden viikon hoitojaksoa ei kuitenkaan pitäisi pidentää väliin jääneiden annosten tai hoitotauon vuoksi. Toisen hoitojakson aikana ilmenevät paikalliset ihoreaktiot ovat yleensä lievempiä kuin ensimmäisen Zyclara-hoitojakson aikaiset.

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.

Jos saat immunosuppressiolääkkeitä jotka estävät immuunijärjestelmää, kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista.

Vältä Zyclaran ja muiden imikimodi-voiteiden yhtäaikaista käyttöä samalle hoitoalueelle.

### **Raskaus ja imetys**

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

Lääkärisi arvioi Zyclara-hoidon aiheuttamat riskit ja hyödyt raskauden aikana. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen.

Ei tiedetä, erittyykö imikimodi rintamaitoon. Älä käytä Zyclaraa, jos imetät tai aiot imettää. Lääkärisi arvioi, pitääkö sinun lopettaa imettäminen tai Zyclara-hoito.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **Zyclara sisältää metyyliiparahydroksibentsoattia, propyyliiparahydroksibentsoattia, setyylialkoholia, stearyylialkoholia ja bentsyylialkoholia**

Metyyliiparahydroksibentsoatti (E 218) ja propyyliiparahydroksibentsoatti (E 216) saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Setyylialkoholi ja stearyylialkoholi voivat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 mg bentsyylialkoholia per annospussi. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

## **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.

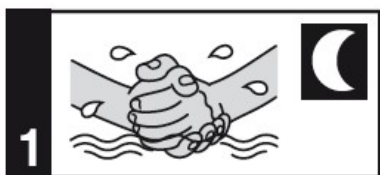
Tätä lääkettä saa käyttää ainoastaan kasvojen tai päänahan alueella ilmenevän aurinkokeratoosin hoitoon.

### Annostus

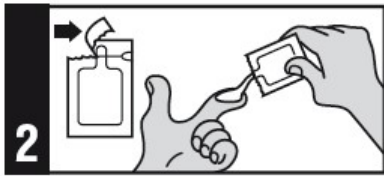
Levitä tätä lääkettä hoidettavalle ihoalueelle kerran vuorokaudessa juuri ennen nukkumaanmenoa. Enimmäisvuorokausiannos on 2 annospussia (500 mg = 2 annospussia, joista kummassakin on 250 mg).

Tätä lääkettä ei saa levittää suuremmalle alueelle kuin joko koko kasvojen alueelle **tai** kaljuuntuvan päänahan alueelle.

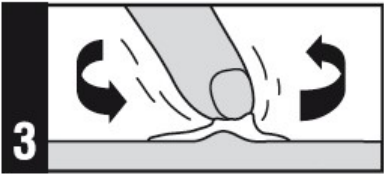
### Käyttötapa



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 emulsioidetta sormenpäähän. Yhdellä levityskerralla saa käyttää enintään 2 annospussia.



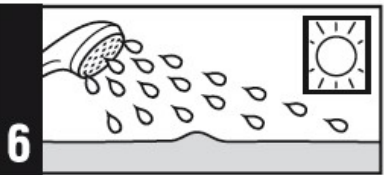
3. Levitä ohut kerros voidetta hoidettavalle alueelle. Hiero voidetta varovasti ihoon, kunnes sitä ei enää näy. Vältä voiteen joutumista silmiin, huulille ja sieraimiin.



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 emulsioidetta levitetään iholle päivittäin kahden viikon ajan. Sen jälkeen pidetään kahden viikon tauko, jonka jälkeen emulsioidetta 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 hoitajakso 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 (yleisyys tuntematon), 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 (yleisyys tuntematon). Tämän seurauksena infektioalttius voi lisääntyä, mustelmia voi tulla tavallista herkemmin tai olo voi tuntua väsyneeltä. Jos sinulla ilmenee jokin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

Joidenkin autoimmuunisairauksista kärsivien potilaiden tila saattaa huonontua. Jos havaitset joitain muutoksia Zyclara-hoidon aikana, kerro siitä lääkärillesi.

Jos havaitset ihon märkimistä tai muita ihoinfektion merkkejä (yleisyys tuntematon), 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 yli 1 henkilöllä 10:stä)

- Ihon punoitus, rupeutuminen ja kesiminen, erityis, ihon kuivuus, ihon turvotus, ihon haavaumat ja ihon värinpuutos levityskohdassa

**Yleiset** (voi esiintyä alle 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 alle 1 henkilöllä 100:sta)

- Levityskohdan muutokset, esim. verenvuoto, pienet näppylät, tulehdus, pistelyntunne, kosketusherkkyiden lisääntyminen, arpeutuminen, kuumotus, ihon rikkoutuminen, vesikkelot tai märkärakkulat
- Heikkous
- Vilunväristykset
- Horrosmainen tila (letargia)
- Epämiellyttävä olo
- Kasvojen turvotus
- Selkäkipu
- Raajakipu
- Nenän tukkoisuus
- Kurkkukipu
- Silmien ärtyminen
- Silmäluomien turvotus
- Masentuneisuus
- Ärtisyys
- Suun kuivuus
- Vatsakipu

**Harvinaiset** (voi esiintyä alle 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 pidä 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 isosteariinihappo, bentsyylialkoholi, setyylialkoholi, stearyylialkoholi, valkovaseliini, polysorbaatti 60, sorbitaanistearaatti, glyseroli, metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218), propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216), ksantaanikumi, puhdistettu vesi. (Katso myös kohta 2. ”Zyclara sisältää metyyli parahydroksibentsoaattia, propyyli parahydroksibentsoaattia, setyylialkoholia, stearyylialkoholia ja bentsyylialkoholia”)

### 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

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanti

### Valmistaja

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Saksa

MEDA Pharma GmbH & Co. KG

Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Magyarország

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Koranska 2  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 235 059 90

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**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**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP PRODUCTS SRL  
Tel.: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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  
Tālrs: +371 67616137

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

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