

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Picato 150 mikrogram/gram gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram gel inneholder 150 mikrog ingenolmebutat. Hver tube inneholder 70 mikrog ingenolmebutat i 0,47 g gel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel.
Klar fargeløs gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Picato er indisert til lokalbehandling av ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Aktinisk keratose i ansiktet og hodebunnen hos voksne

En tube Picato 150 mikrog/g gel (som inneholder 70 mikrog ingenolmebutat) skal påføres det affiserte området én gang daglig i 3 påfølgende dager.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Picato i den pediatriske populasjonen.

Geriatrisk populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Innholdet i en tube dekker et behandlingsområde på 25 cm² (f.eks. 5 cm x 5 cm). Innholdet i tuben bør påføres et behandlingsareal på 25 cm². Tuben er kun til engangsbruk og skal kastes etter bruk (se pkt. 6.6).

Gelen fra tuben skal klemmes ut på en fingertupp og fordeles jevnt på hele behandlingsområdet for så å la det tørke i 15 minutter. Innholdet i en tube bør brukes til et behandlingsareal på 25 cm².

Kun til engangsbruk.

For behandling av halsen: Hvis mer enn halvparten av behandlingsområdet er lokalisert til øvre del av halsen, bør doseringen for ansikt og hodebunn benyttes. Hvis mer enn halvparten av behandlingsområdet er lokalisert til nedre del av halsen, bør doseringen for kropp og ekstremiteter benyttes.

Pasienter bør rådes til å passe på at riktig styrke brukes dersom et område i ansikt eller hodebunn og et annet område på kroppen skal behandles samtidig. Det er viktig å passe på at 500 mikrog/g gelen ikke brukes i ansikt eller hodebunn, da dette kan medføre kraftigere lokale hudreaksjoner.

Pasientene må anmodes om å vaske hendene med såpe og vann umiddelbart etter påføring av Picato, og også mellom to forskjellige påføringer på områder som krever ulike styrker. Hvis hendene behandles, skal kun fingertuppen som brukes til å påføre gelen vaskes.

Vask og berøring av det behandlede område bør unngås i en periode på 6 timer etter påføring av Picato. Etter denne periode kan behandlingsområdet vaskes med mild såpe og vann.

Picato bør ikke påføres rett etter en dusj eller mindre enn 2 timer før sengetid.

Det behandlede området må ikke dekkes med okkluderende bandasjer etter påføring av Picato.

Optimal terapeutisk effekt kan vurderes ca. 8 uker etter behandling.

En gjentatt behandling med Picato kan gis ved ufullstendig respons ved oppfølgingskontroll etter 8 uker, eller dersom tilhelte lesjoner kommer tilbake senere.

Kliniske data for behandling hos immunsupprimerte pasienter er ikke tilgjengelig, men risiko for systemiske effekter er ikke forventet ettersom ingenolmebutat ikke absorberes systemisk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Øyeeksponering

Kontakt med øynene kan forårsake kjemisk konjunktivitt og brannskader på hornhinnen. Pasienter skal vaske hendene godt etter påføring av gel og også etter berøring av behandlet område for å unngå uheldig overføring av gel til øyne. Hvis uhell skulle inntreffe, må øynene skylles umiddelbart med store mengder vann, og pasienten skal søke medisinsk hjelp så snart som mulig. Øyeproblemer som øyesmerter, øyelokksødem og periorbitalt ødem kan forventes å forekomme hvis Picato ved et uhell kommer i øyet (se pkt. 4.8).

Inntak

Picato må ikke svelges. Hvis pasienten svelger legemidlet ved et uhell, må pasienten drikke mye vann og søke medisinsk hjelp.

Generelt

Bruk av Picato anbefales ikke før huden er tilhelet etter tidligere medikamentell eller kirurgisk behandling og må ikke påføres åpne sår eller skadet hud hvor hudbarrieren er svekket.

Picato skal ikke brukes nær øynene, inne i neseborene, inne i ørene eller på leppene.

Lokale hudreaksjoner

Lokale hudreaksjoner som erytem, flassing/avskalling og skorpedannelse kan forventes etter lokalbehandling med Picato (se pkt 4.8). Lokale hudreaksjoner er forbigående og inntreffer vanligvis 1 dag etter behandlingsstart og med en intensitetstopp opptil 1 uke etter avsluttet behandling. Lokale hudreaksjoner forsvinner vanligvis innen 2 uker etter behandlingsstart ved behandling i ansikt og hodebunn og innen 4 uker etter behandlingsstart ved behandling på kroppen og ekstremiteter. Effekt av behandlingen kan ikke vurderes adekvat før hudreaksjonene er tilhelet.

Soleksponering

Studier er utført for å vurdere effekten av UV-stråling på huden etter enkeltvis og gjentatt applikasjon med ingenolmebutat-gel, 100 mikrog/g. Ingenolmebutat-gel viste ingen risiko for fotoirritasjon eller fotoallergiske reaksjoner. Man bør imidlertid, på grunn av sykdommens natur, unngå overdreven eksponering for sollys (inkludert kunstig sollys og solsenger).

Keratoakantom

Rapporter om keratoakantom som har forekommet innenfor behandlingsområdet og som tidsmessig har oppstått fra uker til måneder etter bruk av ingenolmebutat-gel er mottatt fra en klinisk studie utført etter markedsføring (se pkt. 5.1). Helsepersonell bør råde pasienter til å være årvåkne for eventuelle hudskader som utvikler seg innenfor behandlingsområdet og til å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom slike oppstår.

Behandling av aktinisk keratose

Lesjoner som er klinisk atypiske for aktinisk keratose eller som gir mistanke om malignitet, skal undersøkes med vevsprøve for å bestemme egnet behandling.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Interaksjon med systemisk absorberte legemidler anses som usannsynlig da Picato ikke absorberes systemisk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av ingenolmebutat hos gravide kvinner. Dyrestudier viste svak embryo-/foster-toksisitet (se punkt 5.3). Risiko for mennesker som bruker lokalbehandling med ingenolmebutat, anses usannsynlig da Picato ikke absorberes systemisk. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Picato under graviditet.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom Picato ikke absorberes systemisk. Den ammende moren skal informeres om at fysisk kontakt mellom hennes nyfødte/spedbarn og det behandlede området skal unngås i en periode på 6 timer etter påføring av Picato.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er utført med ingenolmebutat.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Picato har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkninger er lokale hudreaksjoner, inkludert erytem, flassing/avskalling, skorpedannelse, hevelse, småblærer/blemmer og erosjon/sår der ingenolmebutat-gel appliseres, se tabell 1 for MedDRA-termer. Etter påføring av ingenolmebutat vil de fleste pasienter (>95 %) få én eller flere lokale hudreaksjoner. Infeksjon på applikasjonsstedet har blitt rapportert ved behandling av ansikt og hodebunn.

Tabell over bivirkninger

Tabell 1 viser 499 pasienter med aktinisk keratose som ble behandlet med Picato 150 mikrog/g eller 500 mikrog/g i fire vehikkelkontrollerte fase 3-studier som totalt inkluderte 1002 pasienter. Pasientene ble behandlet med Picato i konsentrasjoner på 150 mikrog/g eller 500 mikrog/g eller vehikkel på et område (25 cm²) én gang daglig i 3 eller 2 påfølgende dager.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger i henhold til MedDRA organklasser og anatomisk lokalisasjon.

Frekvens er definert etter følgende:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger etter MedDRA organklasser		
	Frekvens	
Organklasser	Ansikt og hodebunn	Kropp og ekstremiteter
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Pustler på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksjon på applikasjonsstedet	Vanlige	
Forstyrrelser i immunsystemet		
Hypersensitivitet (inkludert angioødem)	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Hodepine	Vanlige	
Øyesykdommer*		
Ødem på øyelokket	Vanlige	
Periorbitalt ødem	Vanlige	
Kjemisk konjunktivitt, brannskader på hornhinnen**	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Smerter i øyet	Mindre vanlige	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Erosjon på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Vesikler på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Hevelse på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Avskalling på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Skorpedannelse på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytem på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Smerte på applikasjonsstedet***	Svært vanlige	Vanlige
Kløe på applikasjonsstedet	Vanlige	Vanlige
Irritasjon på applikasjonsstedet	Vanlige	Vanlige
Sekretasjon av væske på applikasjonsstedet	Mindre vanlige	
Parestesi på applikasjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sår på applikasjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pigmentendringer på applikasjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Varmefølelse på applikasjonsstedet		Mindre vanlige
Arrdannelse på applikasjonsstedet	Sjeldne	Sjeldne

*: Hevelse på applikasjonsstedet i ansikt eller hodebunn kan bevege seg til øyeområdet

** : Uheldig eksponering av øyet. Det er mottatt rapporter fra studier etter markedsføring som viser sammenheng mellom uheldig eksponering av øyet og kjemisk konjunktivitt og brannskader på hornhinnen (se pkt. 4.2 og 4.4. for forhindring av øye-eksponering)

***: Inkludert brennende følelse på applikasjonsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Insidensen av lokale hudreaksjoner som forekom med en insidens >1 % i både ansikt/hodebunn og kropp/ekstremiteter var: erytem på applikasjonsstedet (94 % og 92 %), avskalling på applikasjonsstedet (85 % og 90 %), skorpedannelse på applikasjonsstedet (80 % og 74 %), hevelse på applikasjonsstedet (79 % og 64 %), vesikler på applikasjonsstedet (13 % og 20 %), pustler på applikasjonsstedet (43 % og 23 %) og erosjon på applikasjonsstedet (31 % og 25 %).

Alvorlige lokale hudreaksjoner forekom med en insidens på 29 % i ansiktet og hodebunnen og med en insidens på 17 % på kroppen og ekstremiteter. Insidensen av alvorlige lokale hudreaksjoner som forekom med en insidens >1 % i både ansiktet/hodebunnen, respektivt på kroppen/ekstremiteter er: erytem på applikasjonsstedet (24 % og 15 %), avskalling på applikasjonsstedet (9 % og 8 %), skorpedannelse på applikasjonsstedet (6 % og 4 %), hevelse på applikasjonsstedet (5 % og 3 %) og pustler på applikasjonsstedet (5 % og 1 %).

Langtidsoppfølging

Totalt 198 pasienter med fullstendig tilheling på dag 57 (184 behandlet med Picato og 14 behandlet med vehikkel) ble fulgt opp i ytterligere 12 måneder. I en annen studie, ble 329 pasienter som først ble behandlet med kryoterapi i ansikt/hodebunn, randomisert 3 uker senere til enten behandling med Picato 150 mikrog/g (n=158) eller behandling med vehikkel (n=150) i 3 påfølgende dager i det samme behandlingsområde. 149 pasienter i Picato armen og 140 pasienter i vehikkel armen ble fulgt opp i 12 måneder. I en senere studie ble 450 pasienter behandlet med Picato 150 mikrog/g én gang, av disse fikk 134 randomiserte pasienter en sekundær behandling med Picato 150 mikrog/g og pasientene ble fulgt opp i opptil 12 måneder etter første behandling.

Resultatene endret ikke sikkerhetsprofilen til Picato (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdosering av Picato kan resultere i en økning av lokale hudreaksjoner. Behandling av overdosering bør bestå i behandling av de kliniske symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotika og kjemoterapeutika til utvortes bruk, andre kjemoterapeutika, ATC-kode: D06B X02.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen av ingenolmebutat til bruk ved aktinisk keratose er ennå ikke fullt utkarakterisert. In vivo- og in vitro-modeller har vist en todelt virkningsmekanisme for effekten av ingenolmebutat: 1) induserer lokal lesjon celledød og 2) fremmer en inflammatorisk respons karakterisert ved lokal produksjon av proinflammatoriske cytokiner og chemokiner og infiltrering av immunkompetente celler.

Farmakodynamiske effekter

Resultater fra to kliniske studier vedrørende biologiske effekter av ingenolmebutat, har vist at lokalbehandling induserte epidermal nekrose og en sterk inflammatorisk reaksjon i både epidermis og øvre dermis av behandlet hud, dominert ved infiltrering av T-celler, nøytrofiler og makrofager. Nekrose i dermis ble sjelden sett.

Genekspresjonsmønstre av hudbiopsier fra behandlingsområder antyder inflammatorisk respons og sårrespons, som stemmer overens med histologivurderingene.

Ikke-invasiv undersøkelse av behandlet hud med refleksjons-konfokalmikroskopi har vist at hudforandringer induert av ingenolmebutat var reversible, med nærmest fullstendig normalisering av alle målte parametre på dag 57 etter behandling, som også støttes av kliniske resultater og dyrestudier.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av Picato 150 mikrog/g, påført i ansikt eller hodebunn i 3 påfølgende dager, ble studert i to dobbeltblinde, vehikkelkontrollerte kliniske studier som inkluderte 547 voksne pasienter. Likeledes ble effekten og sikkerheten av Picato 500 mikrog/g, påført kropp og ekstremiteter i 2 påfølgende dager, studert i to dobbeltblinde, vehikkelkontrollerte kliniske studier som inkluderte 458 voksne pasienter. Pasientene fortsatte i studiene i en 8 ukers oppfølgingsperiode der de ble tatt inn for klinisk observasjon og sikkerhetsvurdering. Effekt, målt som fullstendig og delvis lesjonsfrihet, og gjennomsnittlig prosentvis reduksjon ble vurdert på dag 57 (se tabell 2).

Pasientene hadde 4 til 8 klinisk typiske, synlige, diskrete, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske, aktiniske keratoser i ansiktet / hodebunnen eller på kroppen / ekstremiteter innenfor et sammenhengende behandlingsområde på 25 cm². På hver planlagte doseringsdag ble forsøkgelen påført hele behandlingsområdet.

Compliance var høy da 98 % av pasientene fullførte disse studiene.

Alderen til pasientene i studiene varierte fra 34 – 89 år (gjennomsnittlig 64 resp. 66 år for de to styrkene) og 94 % hadde Fitzpatrick hudtype I, II eller III.

Dag 57 hadde pasientene som ble behandlet med Picato en høyere grad av fullstendig og delvis tilheling enn pasientene som ble behandlet med vehikkel gel ($p < 0,001$). Den gjennomsnittlige prosentvise reduksjonen av aktinisk keratose-lesjoner var høyere i gruppen som ble behandlet med ingenolmebutat sammenliknet med gruppen som fikk vehikkel (se tabell 2).

Tabell 2: Andel pasienter med fullstendig og delvis tilheling og median prosent (%) lesjon reduksjon i aktiniske keratoser.

	Ansikt og hodebunn		Kropp og ekstremiteter	
	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikkel (n=270)	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikkel (n=232)
Fullstendig tilheling ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %
Delvis tilheling ^b (≥ 75 %)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Gjennomsnittlig % reduksjon ^c	83 %	0 %	75 %	0 %

^a Fullstendig tilheling ble definert som andelen av pasientene med ingen (null) klinisk synlige aktiniske keratoser i behandlingsområdet.
^b Delvis tilheling ble definert som prosentandelen av pasientene der 75 % eller flere av aktinisk keratose-lesjonene fra *utgangspunktet* var tilhelet.
^c Gjennomsnittlig % reduksjon av aktinisk keratose-lesjoner sammenliknet med *utgangspunktet*.
^d $p < 0,001$; sammenliknet med vehikkel ved hjelp av logistisk regresjon med behandling, studie og anatomisk plassering.

Graden av effekt varierte mellom de individuelle anatomiske lokalisasjoner. Innen hver lokalisasjon var fullstendig og delvis tilheling høyere i gruppen som ble behandlet med ingenolmebutat sammenliknet med vehikkelgruppen (se tabell 3 og 4).

Tabell 3 Antall og prosentandel (95 % CI) individer som oppnådde fullstendig og delvis tilheling dag 57 ved anatomisk lokalisasjon i ansikt og hodebunn

	Fullstendig tilheling		Delvis tilheling (≥ 75 %)	
	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikkel (n=270)	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikkel (n=270)
Ansikt	104/220 47 % (41-54 %)	9/220 4 % (2-8 %)	157/220 71 % (65-77 %)	18/220 8 % (5-13 %)
Hodebunn	13/57 23 % (13-36 %)	1/50 2 % (0-11 %)	20/57 35 % (23-49 %)	2/50 4 % (1-14 %)

Tabell 4 Antall og prosentandel (95 % CI) individer som oppnådde fullstendig og delvis tilheling dag 57 ved anatomisk lokalisasjon på kropp og ekstremiteter				
	Fullstendig tilheling		Delvis tilheling (≥ 75 %)	
	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikkel (n=232)	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikkel (n=232)
Arm	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Håndbak	10/54 19 % (9-31 %)	0/56 0 % (0-6 %)	16/54 30 % (18-44 %)	1/56 2 % (0-10 %)
Bryst	11/14 79 % (49-95 %)	2/11 18 % (2-52 %)	12/14 86 % (57-98 %)	2/11 18 % (2-52 %)
Andre ^a	7/16 44 % (20-70 %)	2/16 13 % (2-38 %)	8/16 50 % (25-75 %)	2/16 13 % (2-38 %)

^a Andre omfatter skulder, rygg, ben

Sikkerhet av behandling med Picato 150 mikrog/g i 3 dager eller Picato 500 mikrog/g i 2 dager ble vurdert opp til dag 57, og majoriteten av de rapporterte bivirkninger og lokale hudreaksjoner var milde til moderate i intensitet og alle ble tilhelet uten sekvele.

Statistisk signifikante forskjeller i pasientrapporterte resultater ble observert i favør av pasienter som fikk Picato sammenliknet med dem som fikk vehikkel gel. Høyere gjennomsnittlig ”patient global satisfaction score”, som indikerer en høyere grad av samlet tilfredshet, ble observert i ingenolmebutat-gruppen sammenliknet med vehikkelgruppen ($p < 0,001$) målt ved ”Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication”, (TSQM).

Langtidseffekt

Tre prospektive, observasjonsbaserte, 1-års oppfølgingsstudier ble gjennomført for å evaluere vedvarende effekt ved tilbakevendende aktinisk keratose-lesjoner i behandlingsområdet, og sikkerheten for pasientene behandlet med Picato. En studie inkluderte pasienter behandlet med Picato 150 mikrog/g i ansikt eller hodebunn i 3 dager og to studier inkluderte pasienter behandlet med Picato 500 mikrog/g på kropp eller ekstremiteter i 2 dager. Bare de pasientene som oppnådde fullstendig tilheling i det behandlede området ved slutten av fase 3-studiene (dag 57), kvalifiserte for langtidsoppfølging. Pasientene ble fulgt opp hver 3. måned i 12 måneder (se tabell 5).

Tabell 5: Residivfrekvens av aktinisk keratose-lesjoner		
	Picato 150 mikrog/g gel Ansikt og hodebunn (n=108)	Picato 500 mikrog/g gel Kropp og ekstremiteter (n=76 ^c)
Residivfrekvens 12 måneder KM-estimat (95 % CI) ^a	53,9 % (44,6-63,7)	56,0 % (45,1-67,6)
Lesjonsbasert residivfrekvens ^b 12 måneder Gjennomsnitt (SD)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)

^a Residivfrekvensen er Kaplan-Meier (KM)-estimatet ved aktuell studiedato for besøket uttrykt i prosent (95 % CI). Residiv ble definert som hvilken som helst aktinisk keratose-lesjon i tidligere behandlet område for pasienter som ble fullstendig tilhelet ved dag 57 i forutgående fase 3-studier.

^b Den lesjonsbaserte residivfrekvensen for hver pasient er definert som forholdet mellom aktinisk keratose-lesjoner ved 12 måneder og antall lesjoner ved start i de forrige fase 3-studiene.

^c Av disse var 38 personer tidligere behandlet i en vehikkelkontrollert fase 3-studie og 38 personer var tidligere behandlet i en ukontrollert fase 3-studie.

Risiko for progresjon av plateepitelkarsinom

Ved studieslutt (dag 57) var frekvensen av platecellekarsinom (SCC) rapportert i behandlingsområdet sammenlignbart hos pasienter behandlet med ingenolmebutat (0,3 %, 3 av 1165 pasienter) og hos pasienter i vehikkelgruppen (0,3 %, 2 av 632 pasienter) i kliniske studier med behandling av aktinisk keratose med ingenolmebutat-gel.

SCC i behandlet område ble ikke rapportert hos noen pasienter (0 av 184 pasienter tidligere behandlet med ingenolmebutat-gel) i tre prospektive, observasjonsstudier fulgt opp i 1 år.

Erfaring med mer enn én behandling

I en dobbeltblind, vehikkelkontrollert studie ble opptil to behandlinger med Picato 150 mikrog/g studert hos 450 pasienter med 4-8 AK lesjoner i et 25 cm² behandlingsområde i ansikt eller hodebunn. Pasienter som 8 uker etter første behandling ikke fikk fullstendig tilheling av alle AK lesjonene i behandlingsområdet, ble randomisert til en sekundær behandling med Picato eller vehikkel. Pasientene som fikk fullstendig tilheling etter første behandling ble fulgt opp etter 26 og 44 uker og randomisert til en sekundær behandling dersom de hadde fått tilbakefall i behandlingsområdet. Behandlingseffekt ble vurdert 8 uker etter randomisering hos alle pasientene. Første behandling, gitt åpen, resulterte i fullstendig tilhelingsfrekvens på 62 % (277/450). Resultatene av den blindede, randomiserte sekundære behandlingen er gitt i tabell 6.

Tabell 6 Fullstendig tilheling^a av behandlingsområdet 8 uker etter randomisering og ved måned 12

	Ved ufullstendig tilheling ^c		Ved tilbakefall ^d	
	Picato 150 mikrog/g gel (n= 92)	Vehikkel (n=49)	Picato 150 mikrog/g gel (n=42)	Vehikkel (n=20)
8 uker etter randomisering	47 % (43) (p=0,001 ^b)	18 % (9)	60 % (25) (p=0,013 ^b)	25 % (5)
Måned 12	18 % (17) (p=0,016 ^b)	4 % (2)	31 % (13) (p=0,10 ^b)	15 % (3)

^a Fullstendig tilhelingsfrekvens er definer som andel pasienter med ingen (null) klinisk synlige aktiniske keratose-lesjoner i behandlingsområdet
^b Cochran-Mantel-Haenszel test av Picato gel 150 mikrog/g sammenlignet med vehikkel justert med hensyn på anatomisk lokalisasjon (ansikt/hodebunn) og land.
^c Pasienter der første behandling ikke medførte fullstendig tilheling av alle AK lesjoner i behandlingsområdet.
^d Pasienter der første behandling medførte fullstendig tilheling og som hadde tilbakefall i behandlingsområdet enten i uke 26 eller 44.

Aktinisk keratose i ansikt og hodebunn ved påfølgende bruk etter kryoterapi

I en to-armet studie, ble 329 voksne pasienter med AK i ansikt eller hodebunn randomisert til behandling med Picato gel 150 mikrog/g eller vehikkel i 3 uker etter kryoterapi av alle synlige lesjoner i behandlingsområdet. Studien inkluderte pasienter med 4 til 8 klinisk typiske, synlige, diskrete ikke-hypertrofiske og ikke-hyperkeratotiske AK lesjoner innenfor et 25 cm² sammenhengende behandlingsområde.

11 uker etter baseline, som er 8 uker etter Picato gel eller vehikkel, var fullstendig tilhelingsfrekvens 61 % blant pasientene randomisert til Picato gel, og 49 % blant pasientene randomisert til vehikkel. Ved 12 måneder var fullstendig tilhelingsfrekvens i disse gruppene henholdsvis 31 % og 19 %. Prosent reduksjon av antall AK lesjoner i Picato gruppen var 83 % ved 11 uker og 57 % ved 12 måneder, mens den i vehikkel armen var 78 % ved 11 uker og 42 % ved 12 måneder. Gjennomsnittlig antall AK lesjoner i Picato armen var 5,7 ved baseline, 0,8 ved uke 11 og 0,9 ved måned 12, og henholdsvis 5,8, 1,0 og 1,2 i vehikkel gruppen ved disse tidspunktene. Sikkerhetsresultater fra studiene var sammenlignbare med sikkerhetsprofilen for Picato gel 150 mikrog/g som monoterapi.

Erfaring med behandling på store områder

I en dobbeltblind, vehikkelkontrollert studie for evaluering av systemisk eksponering, ble Picato 500 mikrog/g, fra 4 tuber, påført et sammenhengende behandlingsområde på 100 cm² daglig i 2 påfølgende dager. Resultatene viste ingen systemisk absorpsjon. Picato 500 mikrog/g ble godt tolerert ved påføring på et sammenhengende behandlingsområde på 100 cm² på kroppen og ekstremiteter.

I en dobbeltblind, vehikkelkontrollert studie hos pasienter med aktinisk keratose på kropp og ekstremiteter, ble et utprøvningspreparat med ingenolmebutat-gel 600 mikrogram/g påført én gang daglig i 2, 3 eller 4 dager på et hudområde på 250 cm². Studien inkluderte en stor gruppe pasienter med alvorlige solskader. Hos 12 av de 163 pasientene som ble behandlet med utprøvningspreparatet med ingenolmebutat ble det rapportert 16 tilfeller av hudtumorer innenfor behandlingsområdet (1 SCC, 1 Bowens sykdom og 14 keratoakantom etter sentral patologisk evaluering) sammenliknet med 0 av 61 i vehikkelgruppen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med Picato i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved aktinisk keratose (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Geriatrisk populasjon

Av 1165 pasienter behandlet med Picato i kliniske studier av behandling av aktinisk keratose med ingenolmebutat-gel, var 656 pasienter (56 %) 65 år eller eldre, mens 241 pasienter (21 %) var 75 år og eldre. Ingen forskjell vedrørende sikkerhet eller effekt ble observert mellom yngre og eldre pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den systemiske farmakokinetiske profilen til ingenolmebutat og dets metabolitter har ikke blitt karakterisert hos mennesker på grunn av manglende målbare fullblodkonsentrasjoner etter lokalbehandling.

Ingen systemisk absorpsjon ble påvist ved eller over nedre grense for deteksjon (0,1 ng/ml) når Picato 500 mikrog/g fra 4 tuber ble påført et område på 100 cm² dorsalt på underarmen til pasienter med aktinisk keratose én gang daglig i 2 påfølgende dager.

In vitro-studier viser at ingenolmebutat ikke inhiberer eller induserer humane cytokrom P450-isoformer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

De prekliniske sikkerhetsstudiene viser at lokalbehandling med ingenolmebutat-gel blir godt tolerert ved at eventuell hudirritasjon er reversibel og at det er en ubetydelig risiko for systemisk toksisitet ved anbefalt bruk.

Hos rotter ble ingenolmebutat ikke assosiert med effekter på fosterutvikling ved iv doser opp til 5 mikrog/kg/dag (30 mikrog/m²/dag). Hos kanin var det ingen store avvik. Mindre fosterskader eller varianter ble observert hos fostre av behandlede hundyr ved doser på 1 mikrog/kg/dag (12 mikrog/m²/dag).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Isopropylalkohol
Hydroksyetylcellulose

Sitronsyremonohydrat
Natriumsitrat
Benzylalkohol
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).
Tubene skal kastes etter at de er åpnet første gang.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endose laminattuber med et indre lag av polyetylen med høy tetthet (HDPE) og aluminium som ytre lag. Kork av HDPE.

Picato 150 mikrog/g gel er tilgjengelig i en eske med 3 tuber à 0,47 g gel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/796/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15 november 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Picato 500 mikrogram/gram gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram gel inneholder 500 mikrog ingenolmebutat. Hver tube inneholder 235 mikrog ingenolmebutat i 0,47 g gel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel.
Klar fargeløs gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Picato er indisert til lokalbehandling av ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Aktinisk keratose på kroppen og ekstremiteter hos voksne

En tube Picato 500 mikrog/g gel (som inneholder 235 mikrog ingenolmebutat) skal påføres det affiserte området én gang daglig i 2 påfølgende dager.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Picato i den pediatriske populasjonen.

Geriatrisk populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Innholdet i en tube dekker et behandlingsområde på 25 cm² (f.eks. 5 cm x 5 cm). Innholdet i tuben bør påføres et behandlingsareal på 25 cm². Tuben er kun til engangsbruk og skal kastes etter bruk (se pkt. 6.6).

Gelen fra tuben skal klemmes ut på en fingertupp og fordeles jevnt på hele behandlingsområdet for så å la det tørke i 15 minutter. Innholdet i en tube bør brukes til et behandlingsareal på 25 cm².

Kun til engangsbruk.

For behandling av halsen: Hvis mer enn halvparten av behandlingsområdet er lokalisert til øvre del av halsen, bør doseringen for ansikt og hodebunn benyttes. Hvis mer enn halvparten av behandlingsområdet er lokalisert til nedre del av halsen, bør doseringen for kropp og ekstremiteter benyttes.

Pasienter bør rådes til å passe på at riktig styrke brukes dersom et område i ansikt eller hodebunn og et annet område på kroppen skal behandles samtidig. Det er viktig å passe på at 500 mikrog/g gelen ikke brukes i ansikt eller hodebunn, da dette kan medføre kraftigere lokale hudreaksjoner.

Pasientene må anmodes om å vaske hendene med såpe og vann umiddelbart etter påføring av Picato, og også mellom to forskjellige påføringer på områder som krever ulike styrker. Hvis hendene behandles, skal kun fingertuppen som brukes til å påføre gelen vaskes.

Vask og berøring av det behandlede område bør unngås i en periode på 6 timer etter påføring av Picato. Etter denne periode kan behandlingsområdet vaskes med mild såpe og vann.

Picato bør ikke påføres rett etter en dusj eller mindre enn 2 timer før sengetid.

Det behandlede området må ikke dekkes med okkluderende bandasjer etter påføring av Picato.

Optimal terapeutisk effekt kan vurderes ca. 8 uker etter behandling.

En gjentatt behandling med Picato kan gis ved ufullstendig respons ved oppfølgingskontroll etter 8 uker, eller dersom tilhelte lesjoner kommer tilbake senere.

Kliniske data for behandling hos immunsupprimerte pasienter er ikke tilgjengelig, men risiko for systemiske effekter er ikke forventet ettersom ingenolmebutat ikke absorberes systemisk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Øyeeksponering

Kontakt med øynene kan forårsake kjemisk konjunktivitt og brannskader på hornhinnen. Pasienter skal vaske hendene godt etter påføring av gel og også etter berøring av behandlet område for å unngå uheldig overføring av gel til øyne. Hvis uhell skulle inntreffe, må øynene skylles umiddelbart med store mengder vann, og pasienten skal søke medisinsk hjelp så snart som mulig. Øyeproblemer som øyesmerter, øyelokksødem og periorbitalt ødem kan forventes å forekomme hvis Picato ved et uhell kommer i øyet (se pkt. 4.8).

Inntak

Picato må ikke svelges. Hvis pasienten svelger legemidlet ved et uhell, må pasienten drikke mye vann og søke medisinsk hjelp.

Generelt

Bruk av Picato anbefales ikke før huden er tilhelet etter tidligere medikamentell eller kirurgisk behandling og må ikke påføres åpne sår eller skadet hud hvor hudbarrieren er svekket.

Picato skal ikke brukes nær øynene, inne i neseborene, inne i ørene eller på leppene.

Lokale hudreaksjoner

Lokale hudreaksjoner som erytem, flassing/avskalling og skorpedannelse kan forventes etter lokalbehandling med Picato (se pkt 4.8). Lokale hudreaksjoner er forbigående og inntreffer vanligvis 1 dag etter behandlingsstart og med en intensitetstopp opptil 1 uke etter avsluttet behandling. Lokale hudreaksjoner forsvinner vanligvis innen 2 uker etter behandlingsstart ved behandling i ansikt og hodebunn og innen 4 uker etter behandlingsstart ved behandling på kroppen og ekstremiteter. Effekt av behandlingen kan ikke vurderes adekvat før hudreaksjonene er tilhelet.

Soleksponering

Studier er utført for å vurdere effekten av UV-stråling på huden etter enkeltvis og gjentatt applikasjon med ingenolmebutat-gel, 100 mikrog/g. Ingenolmebutat-gel viste ingen risiko for fotoirritasjon eller fotoallergiske reaksjoner. Man bør imidlertid, på grunn av sykdommens natur, unngå overdreven eksponering for sollys (inkludert kunstig sollys og solsenger).

Keratoakantom

Rapporter om keratoakantom som har forekommet innenfor behandlingsområdet og som tidsmessig har oppstått fra uker til måneder etter bruk av ingenolmebutat-gel er mottatt fra en klinisk studie utført etter markedsføring (se pkt. 5.1). Helsepersonell bør råde pasienter til å være årvåkne for eventuelle hudskader som utvikler seg innenfor behandlingsområdet og til å søke medisinsk hjelp umiddelbart dersom slike oppstår.

Behandling av aktinisk keratose

Lesjoner som er klinisk atypiske for aktinisk keratose eller som gir mistanke om malignitet, skal undersøkes med vevsprøve for å bestemme egnet behandling.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Interaksjon med systemisk absorberte legemidler anses som usannsynlig da Picato ikke absorberes systemisk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av ingenolmebutat hos gravide kvinner. Dyrestudier viste svak embryo-/foster-toksisitet (se punkt 5.3). Risiko for mennesker som bruker lokalbehandling med ingenolmebutat, anses usannsynlig da Picato ikke absorberes systemisk. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Picato under graviditet.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom Picato ikke absorberes systemisk. Den ammende moren skal informeres om at fysisk kontakt mellom hennes nyfødte/spedbarn og det behandlede området skal unngås i en periode på 6 timer etter påføring av Picato.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er utført med ingenolmebutat.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Picato har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkninger er lokale hudreaksjoner, inkludert erytem, flassing/avskalling, skorpedannelse, hevelse, småblærer/blemmer og erosjon/sår der ingenolmebutat-gel appliseres, se tabell 1 for MedDRA-termer. Etter påføring av ingenolmebutat vil de fleste pasienter (>95 %) få én eller flere lokale hudreaksjoner. Infeksjon på applikasjonsstedet har blitt rapportert ved behandling av ansikt og hodebunn.

Tabell over bivirkninger

Tabell 1 viser 499 pasienter med aktinisk keratose som ble behandlet med Picato 150 mikrog/g eller 500 mikrog/g i fire vehikkelkontrollerte fase 3-studier som totalt inkluderte 1002 pasienter. Pasientene ble behandlet med Picato i konsentrasjoner på 150 mikrog/g eller 500 mikrog/g eller vehikkel på et område (25 cm²) én gang daglig i 3 eller 2 påfølgende dager.

Tabellen nedenfor viser bivirkninger i henhold til MedDRA organklasser og anatomisk lokalisasjon.

Frekvens er definert etter følgende:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger etter MedDRA organklasser		
	Frekvens	
Organklasser	Ansikt og hodebunn	Kropp og ekstremiteter
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Pustler på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksjon på applikasjonsstedet	Vanlige	
Forstyrrelser i immunsystemet		
Hypersensitivitet (inkludert angioødem)	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Hodepine	Vanlige	
Øyesykdommer*		
Ødem på øyelokket	Vanlige	
Periorbitalt ødem	Vanlige	
Kjemisk konjunktivitt, brannskader på hornhinnen**	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Smerter i øyet	Mindre vanlige	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Erosjon på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Vesikler på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Hevelse på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Avskalling på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Skorpedannelse på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytem på applikasjonsstedet	Svært vanlige	Svært vanlige
Smerte på applikasjonsstedet***	Svært vanlige	Vanlige
Kløe på applikasjonsstedet	Vanlige	Vanlige
Irritasjon på applikasjonsstedet	Vanlige	Vanlige
Sekretjon av væske på applikasjonsstedet	Mindre vanlige	
Parestesi på applikasjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Sår på applikasjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Pigmentendringer på applikasjonsstedet	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Varmefølelse på applikasjonsstedet		Mindre vanlige
Arrdannelse på applikasjonsstedet	Sjeldne	Sjeldne

*: Hevelse på applikasjonsstedet i ansikt eller hodebunn kan bevege seg til øyeområdet

** : Uheldig eksponering av øyet. Det er mottatt rapporter fra studier etter markedsføring som viser sammenheng mellom uheldig eksponering av øyet og kjemisk konjunktivitt og brannskader på hornhinnen (se pkt. 4.2 og 4.4. for forhindring av øye-eksponering)

***: Inkluderer brennende følelse på applikasjonsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Insidensen av lokale hudreaksjoner som forekom med en insidens >1 % i både ansikt/hodebunn og kropp/ekstremiteter var: erytem på applikasjonsstedet (94 % og 92 %), avskalling på applikasjonsstedet (85 % og 90 %), skorpedannelse på applikasjonsstedet (80 % og 74 %), hevelse på applikasjonsstedet (79 % og 64 %), vesikler på applikasjonsstedet (13 % og 20 %), pustler på applikasjonsstedet (43 % og 23 %) og erosjon på applikasjonsstedet (31 % og 25 %).

Alvorlige lokale hudreaksjoner forekom med en insidens på 29 % i ansiktet og hodebunnen og med en insidens på 17 % på kroppen og ekstremiteter. Insidensen av alvorlige lokale hudreaksjoner som forekom med en insidens >1 % i både ansiktet/hodebunnen, respektivt på kroppen/ekstremiteter er: erytem på applikasjonsstedet (24 % og 15 %), avskalling på applikasjonsstedet (9 % og 8 %), skorpedannelse på applikasjonsstedet (6 % og 4 %), hevelse på applikasjonsstedet (5 % og 3 %) og pustler på applikasjonsstedet (5 % og 1 %).

Langtidsoppfølging

Totalt 198 pasienter med fullstendig tilheling på dag 57 (184 behandlet med Picato og 14 behandlet med vehikkel) ble fulgt opp i ytterligere 12 måneder. I en annen studie, ble 329 pasienter som først ble behandlet med kryoterapi i ansikt/hodebunn, randomisert 3 uker senere til enten behandling med Picato 150 mikrog/g (n=158) eller behandling med vehikkel (n=150) i 3 påfølgende dager i det samme behandlingsområde. 149 pasienter i Picato armen og 140 pasienter i vehikkel armen ble fulgt opp i 12 måneder. I en senere studie ble 450 pasienter behandlet med Picato 150 mikrog/g én gang, av disse fikk 134 randomiserte pasienter en sekundær behandling med Picato 150 mikrog/g og pasientene ble fulgt opp i opptil 12 måneder etter første behandling.

Resultatene endret ikke sikkerhetsprofilen til Picato (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdosering av Picato kan resultere i en økning av lokale hudreaksjoner. Behandling av overdosering bør bestå i behandling av de kliniske symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotika og kjemoterapeutika til utvortes bruk, andre kjemoterapeutika, ATC-kode: D06B X02.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen av ingenolmebutat til bruk ved aktinisk keratose er ennå ikke fullt utkarakterisert. In vivo- og in vitro-modeller har vist en todelt virkningsmekanisme for effekten av ingenolmebutat: 1) induserer lokal lesjon celledød og 2) fremmer en inflammatorisk respons karakterisert ved lokal produksjon av proinflammatoriske cytokiner og chemokiner og infiltrering av immunkompetente celler.

Farmakodynamiske effekter

Resultater fra to kliniske studier vedrørende biologiske effekter av ingenolmebutat, har vist at lokalbehandling induserte epidermal nekrose og en sterk inflammatorisk reaksjon i både epidermis og øvre dermis av behandlet hud, dominert ved infiltrering av T-celler, nøytrofiler og makrofager. Nekrose i dermis ble sjelden sett.

Genekspresjonsmønstre av hudbiopsier fra behandlingsområder antyder inflammatorisk respons og sårrespons, som stemmer overens med histologivurderingene.

Ikke-invasiv undersøkelse av behandlet hud med refleksjons-konfokalmikroskopi har vist at hudforandringer induisert av ingenolmebutat var reversible, med nærmest fullstendig normalisering av alle målte parametre på dag 57 etter behandling, som også støttes av kliniske resultater og dyrestudier.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av Picato 150 mikrog/g, påført i ansikt eller hodebunn i 3 påfølgende dager, ble studert i to dobbeltblinde, vehikkelkontrollerte kliniske studier som inkluderte 547 voksne pasienter. Likeledes ble effekten og sikkerheten av Picato 500 mikrog/g, påført kropp og ekstremiteter i 2 påfølgende dager, studert i to dobbeltblinde, vehikkelkontrollerte kliniske studier som inkluderte 458 voksne pasienter. Pasientene fortsatte i studiene i en 8 ukers oppfølgingsperiode der de ble tatt inn for klinisk observasjon og sikkerhetsvurdering. Effekt, målt som fullstendig og delvis lesjonsfrihet, og gjennomsnittlig prosentvis reduksjon ble vurdert på dag 57 (se tabell 2).

Pasientene hadde 4 til 8 klinisk typiske, synlige, diskrete, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske, aktiniske keratoser i ansiktet / hodebunnen eller på kroppen / ekstremiteter innenfor et sammenhengende behandlingsområde på 25 cm². På hver planlagte doseringsdag ble forsøkgelen påført hele behandlingsområdet.

Compliance var høy da 98 % av pasientene fullførte disse studiene.

Alderen til pasientene i studiene varierte fra 34 – 89 år (gjennomsnittlig 64 resp. 66 år for de to styrkene) og 94 % hadde Fitzpatrick hudtype I, II eller III.

Dag 57 hadde pasientene som ble behandlet med Picato en høyere grad av fullstendig og delvis tilheling enn pasientene som ble behandlet med vehikkel gel ($p < 0,001$). Den gjennomsnittlige prosentvise reduksjonen av aktinisk keratose-lesjoner var høyere i gruppen som ble behandlet med ingenolmebutat sammenliknet med gruppen som fikk vehikkel (se tabell 2).

Tabell 2: Andel pasienter med fullstendig og delvis tilheling og median prosent (%) lesjon reduksjon i aktiniske keratoser

	Ansikt og hodebunn		Kropp og ekstremiteter	
	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikkel (n=270)	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikkel (n=232)
Fullstendig tilheling ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %
Delvis tilheling ^b (≥ 75 %)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Gjennomsnittlig % reduksjon ^c	83 %	0 %	75 %	0 %

^a Fullstendig tilheling ble definert som andelen av pasientene med ingen (null) klinisk synlige aktiniske keratoser i behandlingsområdet.
^b Delvis tilheling ble definert som prosentandelen av pasientene der 75 % eller flere av aktinisk keratose-lesjonene fra *utgangspunktet* var tilhelet.
^c Gjennomsnittlig % reduksjon av aktinisk keratose-lesjoner sammenliknet med *utgangspunktet*.
^d $p < 0,001$; sammenliknet med vehikkel ved hjelp av logistisk regresjon med behandling, studie og anatomisk plassering.

Graden av effekt varierte mellom de individuelle anatomiske lokalisasjoner. Innen hver lokalisasjon var fullstendig og delvis tilheling høyere i gruppen som ble behandlet med ingenolmebutat sammenliknet med vehikkelgruppen (se tabell 3 og 4).

Tabell 3 Antall og prosentandel (95 % CI) individer som oppnådde fullstendig og delvis tilheling dag 57 ved anatomisk lokalisasjon i ansikt og hodebunn

	Fullstendig tilheling		Delvis tilheling (≥ 75 %)	
	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikkel (n=270)	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikkel (n=270)
Ansikt	104/220 47 % (41-54 %)	9/220 4 % (2-8 %)	157/220 71 % (65-77 %)	18/220 8 % (5-13 %)
Hodebunn	13/57 23 % (13-36 %)	1/50 2 % (0-11 %)	20/57 35 % (23-49 %)	2/50 4 % (1-14 %)

Tabell 4 Antall og prosentandel (95 % CI) individer som oppnådde fullstendig og delvis tilheling dag 57 ved anatomisk lokalisasjon på kropp og ekstremiteter				
	Fullstendig tilheling		Delvis tilheling (≥ 75 %)	
	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikkel (n=232)	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikkel (n=232)
Arm	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Håndbak	10/54 19 % (9-31 %)	0/56 0 % (0-6 %)	16/54 30 % (18-44 %)	1/56 2 % (0-10 %)
Bryst	11/14 79 % (49-95 %)	2/11 18 % (2-52 %)	12/14 86 % (57-98 %)	2/11 18 % (2-52 %)
Andre ^a	7/16 44 % (20-70 %)	2/16 13 % (2-38 %)	8/16 50 % (25-75 %)	2/16 13 % (2-38 %)

^a Andre omfatter skulder, rygg, ben

Sikkerhet av behandling med Picato 150 mikrog/g i 3 dager eller Picato 500 mikrog/g i 2 dager ble vurdert opp til dag 57, og majoriteten av de rapporterte bivirkninger og lokale hudreaksjoner var milde til moderate i intensitet og alle ble tilhelet uten sekvele.

Statistisk signifikante forskjeller i pasientrapporterte resultater ble observert i favør av pasienter som fikk Picato sammenliknet med dem som fikk vehikkel gel. Høyere gjennomsnittlig ”patient global satisfaction score”, som indikerer en høyere grad av samlet tilfredshet, ble observert i ingenolmebutat-gruppen sammenliknet med vehikkelgruppen ($p < 0,001$) målt ved ”Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication”, (TSQM).

Langtidseffekt

Tre prospektive, observasjonsbaserte, 1-års oppfølgingsstudier ble gjennomført for å evaluere vedvarende effekt ved tilbakevendende aktinisk keratose-lesjoner i behandlingsområdet, og sikkerheten for pasientene behandlet med Picato. En studie inkluderte pasienter behandlet med Picato 150 mikrog/g i ansikt eller hodebunn i 3 dager og to studier inkluderte pasienter behandlet med Picato 500 mikrog/g på kropp eller ekstremiteter i 2 dager. Bare de pasientene som oppnådde fullstendig tilheling i det behandlede området ved slutten av fase 3-studiene (dag 57), kvalifiserte for langtidsoppfølging. Pasientene ble fulgt opp hver 3. måned i 12 måneder (se tabell 5).

Tabell 5: Residivfrekvens av aktinisk keratose-lesjoner		
	Picato 150 mikrog/g gel Ansikt og hodebunn (n=108)	Picato 500 mikrog/g gel Kropp og ekstremiteter (n=76 ^c)
Residivfrekvens 12 måneder KM-estimat (95 % CI) ^a	53,9 % (44,6-63,7)	56,0 % (45,1-67,6)
Lesjonsbasert residivfrekvens ^b 12 måneder Gjennomsnitt (SD)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)

^a Residivfrekvensen er Kaplan-Meier (KM)-estimatet ved aktuell studiedato for besøket uttrykt i prosent (95 % CI). Residiv ble definert som hvilken som helst aktinisk keratose-lesjon i tidligere behandlet område for pasienter som ble fullstendig tilhelet ved dag 57 i forutgående fase-3 studier.

^b Den lesjonsbaserte residivfrekvensen for hver pasient er definert som forholdet mellom aktinisk keratose-lesjoner ved 12 måneder og antall lesjoner ved start i de forrige fase 3-studiene.

^c Av disse var 38 personer tidligere behandlet i en vehikkelkontrollert fase 3-studie og 38 personer var tidligere behandlet i en ukontrollert fase 3-studie.

Risiko for progresjon av plateepitelkarsinom

Ved studieslutt (dag 57) var frekvensen av platecellekarsinom (SCC) rapportert i behandlingsområdet sammenlignbart hos pasienter behandlet med ingenolmebutat (0,3 %, 3 av 1165 pasienter) og hos pasienter i vehikkelgruppen (0,3 %, 2 av 632 pasienter) i kliniske studier med behandling av aktinisk keratose med ingenolmebutat-gel.

SCC i behandlet område ble ikke rapportert hos noen pasienter (0 av 184 pasienter tidligere behandlet med ingenolmebutat-gel) i tre prospektive, observasjonsstudier fulgt opp i 1 år.

Erfaring med mer enn én behandling

I en dobbeltblind, vehikkelkontrollert studie ble opptil to behandlinger med Picato 150 mikrog/g studert hos 450 pasienter med 4-8 AK lesjoner i et 25 cm² behandlingsområde i ansikt eller hodebunn. Pasienter som 8 uker etter første behandling ikke fikk fullstendig tilheling av alle AK lesjonene i behandlingsområdet, ble randomisert til en sekundær behandling med Picato eller vehikkel. Pasientene som fikk fullstendig tilheling etter første behandling ble fulgt opp etter 26 og 44 uker og randomisert til en sekundær behandling dersom de hadde fått tilbakefall i behandlingsområdet. Behandlingseffekt ble vurdert 8 uker etter randomisering hos alle pasientene. Første behandling, gitt åpen, resulterte i fullstendig tilhelingsfrekvens på 62 % (277/450). Resultatene av den blindede, randomiserte sekundære behandlingen er gitt i tabell 6.

Tabell 6 Fullstendig tilheling^a av behandlingsområdet 8 uker etter randomisering og ved måned 12

	Ved ufullstendig tilheling ^c		Ved tilbakefall ^d	
	Picato 150 mikrog/g gel (n= 92)	Vehikkel (n=49)	Picato 150 mikrog/g gel (n=42)	Vehikkel (n=20)
8 uker etter randomisering	47 % (43) (p=0,001 ^b)	18 % (9)	60 % (25) (p=0,013 ^b)	25 % (5)
Måned 12	18 % (17) (p=0,016 ^b)	4 % (2)	31 % (13) (p=0,10 ^b)	15 % (3)

^a Fullstendig tilhelingsfrekvens er definert som andel pasienter med ingen (null) klinisk synlige aktiniske keratose-lesjoner i behandlingsområdet
^b Cochran-Mantel-Haenszel test av Picato gel 150 mikrog/g sammenlignet med vehikkel justert med hensyn på anatomisk lokalisasjon (ansikt/hodebunn) og land.
^c Pasienter der første behandling ikke medførte fullstendig tilheling av alle AK lesjoner i behandlingsområdet.
^d Pasienter der første behandling medførte fullstendig tilheling og som hadde tilbakefall i behandlingsområdet enten i uke 26 eller 44.

Aktinisk keratose i ansikt og hodebunn ved påfølgende bruk etter kryoterapi

I en to-armet studie, ble 329 voksne pasienter med AK i ansikt eller hodebunn randomisert til behandling med Picato gel 150 mikrog/g eller vehikkel i 3 uker etter kryoterapi av alle synlige lesjoner i behandlingsområdet. Studien inkluderte pasienter med 4 til 8 klinisk typiske, synlige, diskrete ikke-hypertrofiske og ikke-hyperkeratotiske AK lesjoner innenfor et 25 cm² sammenhengende behandlingsområde.

11 uker etter baseline, som er 8 uker etter Picato gel eller vehikkel, var fullstendig tilhelingsfrekvens 61 % blant pasientene randomisert til Picato gel, og 49 % blant pasientene randomisert til vehikkel. Ved 12 måneder var fullstendig tilhelingsfrekvens i disse gruppene henholdsvis 31 % og 19 %. Prosent reduksjon av antall AK lesjoner i Picato gruppen var 83 % ved 11 uker og 57 % ved 12 måneder, mens den i vehikkel armen var 78 % ved 11 uker og 42 % ved 12 måneder. Gjennomsnittlig antall AK lesjoner i Picato armen var 5,7 ved baseline, 0,8 ved uke 11 og 0,9 ved måned 12, og henholdsvis 5,8, 1,0 og 1,2 i vehikkel gruppen ved disse tidspunktene. Sikkerhetsresultater fra studiene var sammenlignbare med sikkerhetsprofilen for Picato gel 150 mikrog/g som monoterapi.

Erfaring med behandling på store områder

I en dobbeltblind, vehikkelkontrollert studie for evaluering av systemisk eksponering, ble Picato 500 mikrog/g, fra 4 tuber, påført et sammenhengende behandlingsområde på 100 cm² daglig i 2 påfølgende dager. Resultatene viste ingen systemisk absorpsjon. Picato 500 mikrog/g ble godt tolerert ved påføring på et sammenhengende behandlingsområde på 100 cm² på kroppen og ekstremiteter.

I en dobbeltblind, vehikkelkontrollert studie hos pasienter med aktinisk keratose på kropp og ekstremiteter, ble et utprøvningspreparat med ingenolmebutat-gel 600 mikrogram/g påført én gang daglig i 2, 3 eller 4 dager på et hudområde på 250 cm². Studien inkluderte en stor gruppe pasienter med alvorlige solskader. Hos 12 av de 163 pasientene som ble behandlet med utprøvningspreparatet med ingenolmebutat ble det rapportert 16 tilfeller av hudtumorer innenfor behandlingsområdet (1 SCC, 1 Bowens sykdom og 14 keratoakantom etter sentral patologisk evaluering) sammenliknet med 0 av 61 i vehikkelgruppen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med Picato i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved aktinisk keratose (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Geriatrisk populasjon

Av 1165 pasienter behandlet med Picato i kliniske studier av behandling av aktinisk keratose med ingenolmebutat-gel, var 656 pasienter (56 %) 65 år eller eldre, mens 241 pasienter (21 %) var 75 år og eldre. Ingen forskjell vedrørende sikkerhet eller effekt ble observert mellom yngre og eldre pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den systemiske farmakokinetiske profilen til ingenolmebutat og dets metabolitter har ikke blitt karakterisert hos mennesker på grunn av manglende målbare fullblodkonsentrasjoner etter lokalbehandling.

Ingen systemisk absorpsjon ble påvist ved eller over nedre grense for deteksjon (0,1 ng/ml) når Picato 500 mikrog/g fra 4 tuber ble påført et område på 100 cm² dorsalt på underarmen til pasienter med aktinisk keratose én gang daglig i 2 påfølgende dager.

In vitro-studier viser at ingenolmebutat ikke inhiberer eller induserer humane cytokrom P450-isoformer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

De prekliniske sikkerhetsstudiene viser at lokalbehandling med ingenolmebutat-gel blir godt tolerert ved at eventuell hudirritasjon er reversibel og at det er en ubetydelig risiko for systemisk toksisitet ved anbefalt bruk.

Hos rotter ble ingenolmebutat ikke assosiert med effekter på fosterutvikling ved iv doser opp til 5 mikrog/kg/dag (30 mikrog/m²/dag). Hos kanin var det ingen store avvik. Mindre fosterskader eller varianter ble observert hos fostre av behandlede hundyr ved doser på 1 mikrog/kg/dag (12 mikrog/m²/dag).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Isopropylalkohol
Hydroksyetylcellulose

Sitronsyremonohydrat
Natriumsitrat
Benzylalkohol
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Tubene skal kastes etter at de er åpnet første gang.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endose laminattuber med et indre lag av polyetylen med høy tetthet (HDPE) og aluminium som ytre lag. Kork av HDPE.

Picato 500 mikrog/g gel er tilgjengelig i en eske med 2 tuber à 0,47 g gel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/796/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15 november 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG 150 mikrog/g GEL

1. LEGEMIDLETS NAVN

Picato 150 mikrogram/g gel
ingenolmebutat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert gram gel inneholder 150 mikrogram ingenolmebutat. Hver tube inneholder 70 mikrogram ingenolmebutat i 0,47 g gel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Isopropylalkohol
Hydroksyetylcellulose
Sitronsyremonohydrat
Natriumsitrat
Benzylalkohol
Renset vann

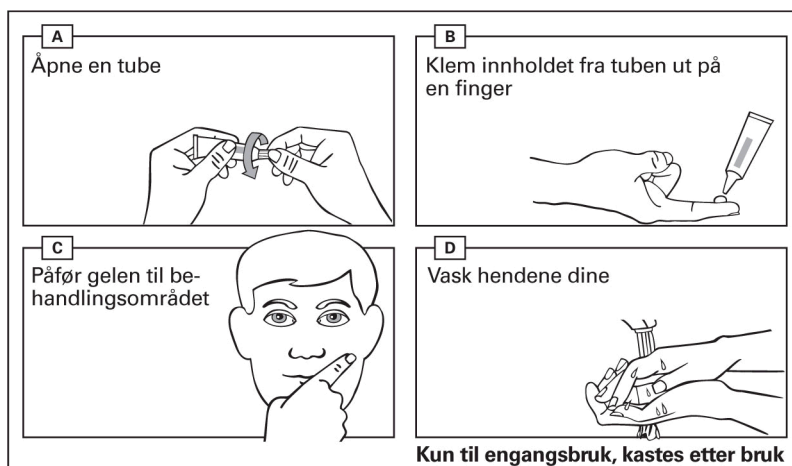
4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

gel
3 tuber

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Bruk på hud

Trykkes på innsiden av kartongen



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/796/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Picato 150 mcg/g

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG 500 mikrog/g GEL

1. LEGEMIDLETS NAVN

Picato 500 mikrogram/g gel
ingenolmebutat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert gram gel inneholder 500 mikrogram ingenolmebutat. Hver tube inneholder 235 mikrogram ingenolmebutat i 0,47 g gel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Isopropylalkohol
Hydroksyetylcellulose
Sitronsyremonohydrat
Natriumsitrat
Benzylalkohol
Renset vann

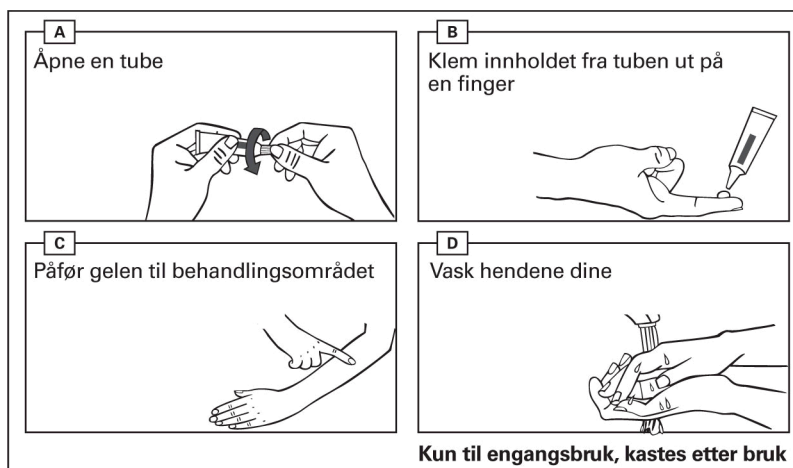
4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

gel
2 tuber

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Bruk på hud

Trykkes på innsiden av kartongen



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/796/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Picato 500 mcg/g

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

TUBE 150 mikrog/g GEL

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Picato 150 mikrog/g gel
ingenolmebutat
Bruk på hud

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,47 g

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

TUBE 500 mikrog/g GEL

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Picato 500 mikrog/g gel
ingenolmebutat
Bruk på hud

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,47 g

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Picato 150 mikrogram/gram gel Ingenolmebutat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Picato er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Picato
3. Hvordan du bruker Picato
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Picato
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Picato er og hva det brukes mot

Picato inneholder virkestoffet ingenolmebutat.

Dette legemidlet brukes til lokalbehandling (på huden) av aktinisk keratose, også kalt solar keratose, hos voksne. Aktinisk keratose er røde hudområder man finner hos personer som har vært utsatt for mye sol i løpet av livet. Picato 150 mikrogram/gram gel brukes mot aktinisk keratose i ansikt og hodebunn.

2. Hva du må vite før du bruker Picato

Bruk ikke Picato

- Dersom du er allergisk overfor ingenolmebutat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

- Unngå å få Picato i øynene. Vask hendene godt etter påføring av gel. Vask hendene igjen dersom du berører området du har påført gelen. Pass på at du ikke overfører gel fra behandlet område til øynene. Hvis uhell skulle inntreffe, fjern gelen ved å skylle øynene med store mengder vann og søk medisinsk hjelp så snart som mulig.
- Dette legemidlet må ikke svelges. Drikk store mengder vann hvis det svelges ved et uhell og søk medisinsk hjelp.
- Huden må være tilhelet etter andre behandlinger eller kirurgi før bruk av dette legemidlet. Ikke påfør Picato på åpne sår eller skadet hud.
- Ikke påfør dette legemidlet på området nær øynene, inne i neseborene, inne i ørene eller på leppene.
- Unngå mest mulig sollys (inkludert kunstig sollys og solsenger).
- Vær på vakt for eventuelle nye skjellende røde flekker, åpne sår, forhøyninger eller vorteliknende utvekster innenfor behandlingsområdet. Dersom noe slikt oppstår, snakk med legen din umiddelbart.

- Dette legemidlet er beregnet til behandling av et område på 25 cm² i tre dager. Dette må overholdes strengt.
- Ikke påfør mer gel enn legen har foreskrevet.
- Du kan forvente å få lokale hudreaksjoner, som rødhet og hevelse, etter behandling med dette legemidlet (se pkt. 4). Kontakt legen din hvis hudreaksjonene blir alvorlige.

Barn og ungdom

Aktinisk keratose forekommer ikke hos barn, og dette legemidlet må ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Picato

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen din før du starter behandlingen dersom du tidligere har brukt Picato eller tilsvarende medisiner.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør unngå bruk av Picato hvis du er gravid.

Hvis du ammer, bør du unngå fysisk kontakt mellom babyen og det behandlede området i 6 timer etter påføring av dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Picato

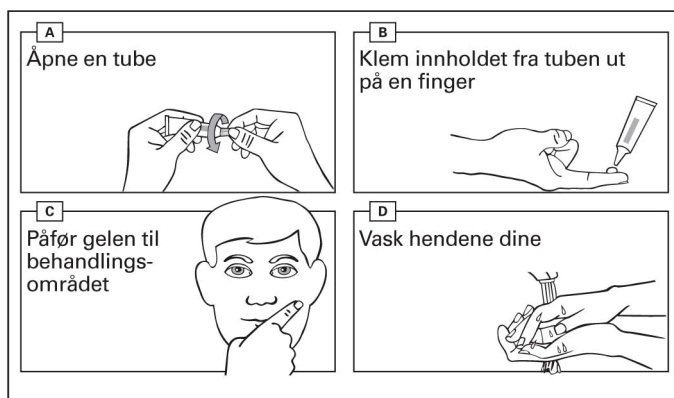
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du har fått utlevert to ulike styrker til behandling av to ulike områder, må du passe på at du bruker riktig styrke på riktig område.

- Ved behandling av aktinisk keratose i ansiktet og hodebunnen brukes én tube med Picato 150 mikrogram/g gel (som inneholder 70 mikrogram ingenolmebutat) én gang daglig i 3 dager på rad.

Bruksanvisning

- Åpne en ny tube hver gang du bruker dette legemidlet. Fjern korken fra tuben rett før bruk.
- Klem gelen fra en tube ut på fingertuppen.
- Påfør innholdet av en tube på et område på 25 cm² (f.eks. 5 cm x 5 cm).
- Gni gelen forsiktig på det området som behandles.
- La området tørke i 15 minutter. Unngå å berøre det området som behandles, i 6 timer etter påføring av legemidlet.
- Vask hendene med såpe og vann umiddelbart etter påføring av gelen, og også mellom påføring av to ulike styrker på to ulike områder.
- Påfør ikke dette legemidlet rett etter å ha tatt en dusj eller mindre enn 2 timer før sengetid.
- Vask ikke det området som er påført gelen, før minst 6 timer etter påføring.
- Ikke berør behandlingsområdet selv eller la noen andre eller kjæledyr berøre området før 6 timer etter påføring av gelen.
- Dekk ikke det behandlede området med luft- eller vanntett bandasje etter at du har brukt dette legemidlet.
- Full effekt av Picato kan vurderes ca. 8 uker etter behandling.



Dersom du tar for mye av Picato

Kontakt lege eller apotek hvis du har brukt mer Picato enn du skulle.

Dersom du har glemt å bruke Picato

Kontakt lege eller apotek hvis du har glemt å bruke Picato.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Etter å ha brukt dette legemidlet vil sannsynligvis huden hvor du påfører gelen, bli rød, flasse av og få skorpe. Disse bivirkningene opptrer oftest innen ett døgn etter påføring av legemidlet. Bivirkningene kan bli verre i opptil 1 uke etter at du har stoppet med dette legemidlet. De blir vanligvis bedre innen 2 uker fra du startet behandlingen.

Infeksjon i huden i behandlingsområdet kan forekomme (har blitt rapportert som en vanlig bivirkning som kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter ved behandling av ansikt og hodebunn).

Hevelse på påføringsstedet er meget vanlig (forekommer hos flere enn 1 av 10).

Hevelse på påføringsstedet i ansikt eller hodebunn kan bevege seg til øyeområdet.

Skulle symptomene beskrevet ovenfor, forsterkes ut over den første uken etter at du har stoppet å bruke dette legemidlet, eller at det kommer puss, kan det være du har en infeksjon, og du bør kontakte legen din eller apoteket.

De oftest rapporterte bivirkninger ved behandling av ansiktet og hodebunnen:

Svært vanlige bivirkninger på behandlingsområdet, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Avskalling av det ytterste laget av huden (erosjon)
- Blemmer (blærer, pustler)
- Hevelse
- Flassing (avskalling)
- Skorpedannelse
- Rødhet grunnet utvidelse av små blodkar (erytem)
- Smerte (inkludert brennende følelse på påføringsstedet)

De oftest rapporterte bivirkninger ved behandling av kroppen og ekstremiteter:

Svært vanlige bivirkninger på behandlingsområdet, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Avskalling av det ytterste laget av huden (erosjon)
- Blemmer (blærer, pustler)
- Hevelse
- Flassing (avskalling)
- Skorpedannelse
- Rødhhet grunnet utvidelse av små blodkar (erytem)

Andre mulige bivirkninger ved behandling av ansiktet og hodebunnen:

Vanlige bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Kløe
- Irritasjon

Andre bivirkninger:

- Hevelse av området rundt øyet (periorbitalt ødem)
- Hevelse (ødem) i øyelokket
- Hodepine

Mindre vanlige bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 100 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Kribling eller nummenhet (parestesi)
- Åpne sår
- Utskillelse (sekresjon) av væske
- Endring i hudfarge (pigmentendring)

Andre bivirkninger:

- Øyesmerter
- Allergisk reaksjon som kan medføre hevelse i munn, tunge eller hals
- Skade eller irritasjon av øyeoverflaten (hornhinne, konjunktiva) på grunn av uheldig eksponering

Sjeldne bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 1000 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Arrdannelse

Andre mulige bivirkninger ved behandling av kroppen og ekstremiteter:

Vanlige bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Kløe
- Irritasjon
- Smerte (inkludert brennende følelse på påføringsstedet)

Mindre vanlige bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 100 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Kribling eller nummenhet (parestesi)
- Åpne sår
- Endring i hudfarge (pigmentendring)
- Varmefølelse

Andre bivirkninger:

- Allergisk reaksjon som kan medføre hevelse i munn, tunge eller hals
- Skade eller irritasjon av øyeoverflaten (hornhinne, konjunktiva) på grunn av uheldig eksponering

Sjeldne bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 1000 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Arrdannelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Picato

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen etter Utl.dato og på tuben etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Kun til engangsbruk. Tubene må ikke brukes på nytt etter åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Picato

- Virkestoffet er ingenolmebutat. Hvert gram gel inneholder 150 mikrogram ingenolmebutat. Hver tube inneholder 70 mikrogram ingenolmebutat i 0,47 gram gel.
- Andre innholdsstoffer er isopropylalkohol, hydroksyetylcellulose, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, benzylalkohol, renset vann.

Hvordan Picato ser ut og innholdet i pakningen

Picato 150 mikrogram/g gel er klar og fargeløs, og hver eske inneholder 3 tuber med 0,47 g gel i hver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irland

Tilvirker

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 12
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Lietuva

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

България
Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 225 992 272

Danmark
LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland
LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα
LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España
Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France
LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska
Remedia d.o.o
Tel: +385 1 3778 770

Ireland
LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija
LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg
LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország
LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta
PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland
LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska
LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 244 18 40

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România
LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija
PHARMAGAN d.o.o.
Tel: +386 4 2366 700

Slovenská republika
LEO Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 5939 6236

Suomi/Finland
LEO Pharma Oy
Puh/Tel: +358 20 721 8440

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Picato 500 mikrogram/gram gel Ingenolmebutat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Picato er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Picato
3. Hvordan du bruker Picato
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Picato
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Picato er og hva det brukes mot

Picato inneholder virkestoffet ingenolmebutat.

Dette legemidlet brukes til lokalbehandling (på huden) av aktinisk keratose, også kalt solar keratose, hos voksne. Aktinisk keratose er røde hudområder man finner hos personer som har vært utsatt for mye sol i løpet av livet. Picato 500 mikrogram/gram gel brukes mot aktinisk keratose på kroppen, armer, hender og ben.

2. Hva du må vite før du bruker Picato

Bruk ikke Picato

- Dersom du er allergisk overfor ingenolmebutat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

- Unngå å få Picato i øynene. Vask hendene godt etter påføring av gel. Vask hendene igjen dersom du berører området du har påført gelen. Pass på at du ikke overfører gel fra behandlet område til øynene. Hvis uhell skulle inntreffe, fjern gelen ved å skylle øynene med store mengder vann, og søk medisinsk hjelp så snart som mulig.
- Dette legemidlet må ikke svelges. Drikk store mengder vann hvis det svelges ved et uhell og søk medisinsk hjelp.
- Huden må være tilhelet etter andre behandlinger eller kirurgi før bruk av dette legemidlet. Ikke påfør Picato på åpne sår eller skadet hud.
- Ikke påfør dette legemidlet på området nær øynene, inne i neseborene, inne i ørene eller på leppene.
- Unngå mest mulig sollys (inkludert kunstig sollys og solsenger).

- Vær på vakt for eventuelle nye skjellende røde flekker, åpne sår, forhøyninger eller vorteliknende utvekster innenfor behandlingsområdet. Dersom noe slikt oppstår, snakk med legen din umiddelbart.
- Dette legemidlet er beregnet til behandling av et område på 25 cm² i to dager. Dette må overholdes strengt.
- Ikke påfør mer gel enn legen har foreskrevet.
- Du kan forvente å få lokale hudreaksjoner, som rødhet og hevelse, etter behandling med dette legemidlet (se pkt. 4). Kontakt legen din hvis hudreaksjonene blir alvorlige.

Barn og ungdom

Aktinisk keratose forekommer ikke hos barn, og dette legemidlet må ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Picato

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen din før du starter behandlingen dersom du tidligere har brukt Picato eller tilsvarende medisiner.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør unngå bruk av Picato hvis du er gravid.

Hvis du ammer, bør du unngå fysisk kontakt mellom babyen og det behandlede området i 6 timer etter påføring av dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Picato

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

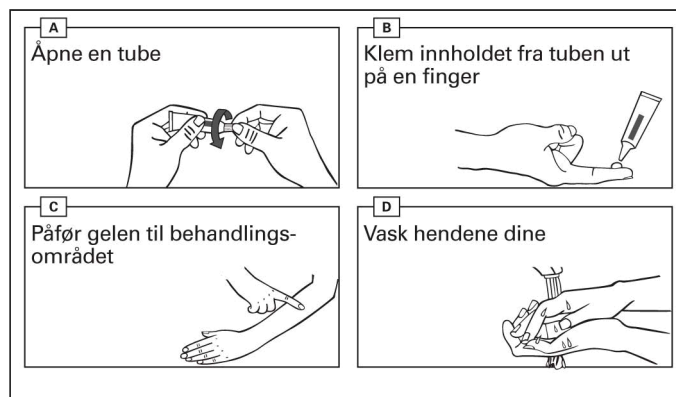
Dersom du har fått utlevert to ulike styrker til behandling av to ulike områder, må du passe på at du bruker riktig styrke på riktig område.

- Ved behandling av aktinisk keratose på kroppen, armene, hender og ben brukes én tube med Picato 500 mikrogram/g gel (som inneholder 235 mikrogram ingenolmebutat) én gang daglig i 2 dager på rad.

Bruksanvisning

- Åpne en ny tube hver gang du bruker dette legemidlet. Fjern korken fra tuben rett før bruk.
- Klem gelen fra en tube ut på fingertuppen.
- Påfør innholdet av en tube på et område på 25 cm² (f.eks. 5 cm x 5 cm).
- Gni gelen forsiktig på det området som behandles.
- La området tørke i 15 minutter. Unngå å berøre det området som behandles, i 6 timer etter påføring av legemidlet.
- Vask hendene med såpe og vann umiddelbart etter påføring av gelen, og også mellom påføring av to ulike styrker på to ulike områder.. Hvis du behandler hendene, vasker du kun fingertuppen som du har brukt til å påføre gelen.
- Påfør ikke dette legemidlet rett etter å ha tatt en dusj eller mindre enn 2 timer før sengetid.
- Vask ikke det området som er påført gelen, før minst 6 timer etter påføring.
- Ikke berør behandlingsområdet selv eller la noen andre eller kjæledyr berøre området før 6 timer etter påføring av gelen.

- Dekk ikke det behandlede området med luft- eller vanntett bandasje etter at du har brukt dette legemidlet.
- Full effekt av Picato kan vurderes ca. 8 uker etter behandling.



Dersom du tar for mye av Picato

Kontakt lege eller apotek hvis du har brukt mer Picato enn du skulle.

Dersom du har glemt å bruke Picato

Kontakt lege eller apotek hvis du har glemt å bruke Picato.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Etter å ha brukt dette legemidlet vil sannsynligvis huden hvor du påfører gelen, bli rød, flasse av og få skorpe. Disse bivirkningene opptrer oftest innen ett døgn etter påføring av legemidlet. Bivirkningene kan bli verre i opptil 1 uke etter at du har stoppet med dette legemidlet. De vil vanligvis bli bedre innen 4 uker fra du startet behandlingen.

Infeksjon i huden i behandlingsområdet kan forekomme (har blitt rapportert som en vanlig bivirkning som kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter ved behandling av ansikt og hodebunn).

Hevelse på påføringsstedet er meget vanlig (forekommer hos flere enn 1 av 10).

Hevelse på påføringsstedet i i ansikt eller hodebunn kan bevege seg til øyeområdet.

Skulle symptomene beskrevet ovenfor, forsterkes ut over den første uken etter at du har stoppet å bruke dette legemidlet, eller at det kommer puss, kan det være du har en infeksjon, og du bør kontakte legen din eller apoteket.

De oftest rapporterte bivirkninger ved behandling av ansiktet og hodebunnen:

Svært vanlige bivirkninger på behandlingsområdet, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Avskalling av det ytterste laget av huden (erosjon)
- Blemmer (blærer, pustler)
- Hevelse
- Flassing (avskalling)
- Skorpedannelse
- Rødhet grunnet utvidelse av små blodkar (erytem)
- Smerte (inkludert brennende følelse på påføringsstedet)

De oftest rapporterte bivirkninger ved behandling av kroppen og ekstremiteter:

Svært vanlige bivirkninger på behandlingsområdet, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Avskalling av det ytterste laget av huden (erosjon)
- Blemmer (blærer, pustler)
- Hevelse
- Flassing (avskalling)
- Skorpedannelse
- Rødhhet grunnet utvidelse av små blodkar (erytem)

Andre mulige bivirkninger ved behandling av ansiktet og hodebunnen:

Vanlige bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Kløe
- Irritasjon

Andre bivirkninger:

- Hevelse av området rundt øyet (periorbitalt ødem)
- Hevelse (ødem) i øyelokket
- Hodepine

Mindre vanlige bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 100 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Kribling eller nummenhet (parestesi)
- Åpne sår
- Utskillelse (sekresjon) av væske
- Endring i hudfarge (pigmentendring)

Andre bivirkninger:

- Øyesmerter
- Allergisk reaksjon som kan medføre hevelse i munn, tunge eller hals
- Skade eller irritasjon av øyeoverflaten (hornhinne, konjunktiva) på grunn av uheldig eksponering

Sjeldne bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 1000 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Arrdannelse

Andre mulige bivirkninger ved behandling av kroppen og ekstremiteter:

Vanlige bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Kløe
- Irritasjon
- Smerte (inkludert brennende følelse på påføringsstedet)

Mindre vanlige bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 100 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Kribling eller nummenhet (parestesi)
- Åpne sår
- Endring i hudfarge (pigmentendring)
- Varmefølelse

Andre bivirkninger:

- Allergisk reaksjon som kan medføre hevelse i munn, tunge eller hals
- Skade eller irritasjon av øyeoverflaten (hornhinne, konjunktiva) på grunn av uheldig eksponering

Sjeldne bivirkninger, kan forekomme hos opptil 1 av 1000 pasienter:

På behandlingsområdet:

- Arrdannelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Picato

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen etter Utl.dato og på tuben etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Kun til engangsbruk. Tubene må ikke brukes på nytt etter åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Picato

- Virkestoffet er ingenolmebutat. Hvert gram gel inneholder 500 mikrogram ingenolmebutat. Hver tube inneholder 235 mikrogram ingenolmebutat i 0,47 gram gel.
- Andre innholdsstoffer er isopropylalkohol, hydroksyetylcellulose, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, benzylalkohol, renset vann.

Hvordan Picato ser ut og innholdet i pakningen

Picato 500 mikrogram/g gel er klar og fargeløs, og hver eske inneholder 2 tuber med 0,47 g gel i hver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irland

Tilvirker

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 12
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 225 992 272

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

Remedia d.o.o
Tel: +385 1 3778 770

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Latvija**Lietuva**

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 244 18 40

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

PHARMAGAN d.o.o.
Tel: +386 4 2366 700

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 5939 6236

Suomi/Finland

LEO Pharma Oy
Puh/Tel: +358 20 721 8440

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for ingenolmebutat har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I studie LP0105-1020, en dobbeltblind, vehikkelkontrollert studie hos pasienter med aktinisk keratose på kropp og ekstremiteter, ble ingenolmebutat-gel 600 mikrogram/g påført én gang daglig i 2, 3 eller 4 dager på et hudområde på 250 cm² i en gruppe pasienter med alvorlige solskader. Hos 12 av de 163 i ingenolmebutat-gruppen ble det rapportert 16 tilfeller av hudtumorer innenfor behandlingsområdet: 1 plateepitelkarsinom, 1 Bowens sykdom og 14 keratoakantom etter sentral patologisk evaluering sammenliknet med 0 av 61 pasienter i vehikkelgruppen.

I tillegg er det etter markedsføring rapportert et antall på totalt 42 spontane tilfeller av plateepitelkarsinom, inkludert 5 nye tilfeller rapportert under denne PSUR-perioden. 3 av de 5 nye tilfellene ble ansett som mulig relatert til behandling med Picato og tiden til de oppstod var ganske kort (3 uker til 4 måneder). I tillegg ble det kumulativt rapportert 3 tilfeller av keratoakantom inkludert ett under denne PSUR-perioden.

Basert på tilgjengelige data, vurderer PRAC det til at en ny advarsel om risikoen for keratoakantom bør inkluderes i pkt. 4.4 'Advarsler og forsiktighetsregler' av preparatomtalen med en anbefaling til pasienter om å være årvåkne for eventuelle hudskader som utvikler seg innenfor behandlingsområdet. Som allerede konkludert som en del av LEG i desember 2016, har PRAC også vurdert at pkt. 5.1 "Farmakodynamiske egenskaper" av preparatomtalen også bør oppdateres med informasjon om den høye forekomsten av keratoakantom observert i LP0105-1020-studien.

I henhold til data presentert i gjennomgått PSUR, vurderer PRAC endringene som er gjort i produktinformasjonen til legemidler som inneholder ingenolmebutat til å være berettigete.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ingenolmebutat mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet ingenolmebutat er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen.