

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Picato 150 mikrogram/gram gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram gel innehåller 150 mikrog ingenolmebutat (ingenoli mebutas). Varje tub innehåller 70 mikrog ingenolmebutat i 0,47 g gel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Gel.
Klar färglös gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Picato är avsett för kutan behandling av icke-hyperkeratotisk, icke-hypertrofisk aktinisk keratos hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Aktinisk keratos i ansiktet eller hårbotten hos vuxna

En tub Picato 150 mikrog/g gel (innehållande 70 mikrog ingenolmebutat) ska en gång dagligen appliceras på det angripna området under tre på varandra följande dagar.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Picato för en pediatrik population.

Äldre population

Ingen dosjustering behövs (se sektion 5.1).

Administreringsätt

Innehållet i en tub täcker ett 25 cm² (dvs 5 cm x 5 cm) stort behandlingsområde. Innehållet i tuben bör appliceras på ett 25 cm² stort behandlingsområde. Tuben är endast avsedd för engångsbruk och ska kasseras efter användning (se sektion 6.6).

Gelen från tuben ska klämmas ut på en figertopp, fördelas jämt över hela det angripna området och tillåtas torka i 15 minuter. Innehållet i en tub bör användas för behandling av ett 25 cm² stort behandlingsområde.

Endast för engångsbruk.

För behandling av nacke/hals: Om mer än halva behandlingsområdet är lokaliserat till den övre delen av nacken/halsen bör doseringsanvisningen för ansikte och hårbotten användas. Om mer än halva behandlingsområdet är lokaliserat till den undre delen av halsen/nacken bör doseringsanvisningen för bålen och extremiteter användas.

Om ett område i ansiktet eller hårbotten och ett annat område på bålen eller extremiteterna behandlas samtidigt, ska patienterna uppmanas att kontrollera att korrekt styrka används. Försiktighet ska iakttas så att 500 mikrog/g gel inte används i ansiktet eller hårbotten, eftersom detta kan leda till en högre förekomst av lokala hudreaktioner.

Patienter ska instrueras att tvätta händerna med tvål och vatten omedelbart efter applicering av Picato, och mellan topikala appliceringar om två olika hudtyper behandlas med olika styrkor. Om händerna behandlas ska endast fingertoppen som användes vid appliceringen tvättas. Tvättning eller beröring av det behandlade området bör undvikas under 6 timmar efter applicering av Picato. Efter denna period kan behandlingsområdet tvättas med mild tvål och vatten.

Picato bör inte appliceras omedelbart efter dusch eller mindre än två timmar före läggdags.

Det behandlade området ska inte täckas med ocklusiva förband efter att Picato har applicerats.

Optimal terapeutisk effekt kan bedömas cirka 8 veckor efter behandling.

En upprepad behandling med Picato kan ges om ofullständig läkning uppvisas vid en uppföljande undersökning efter 8 veckor eller om skadorna som läkt vid denna undersökning återkommer vid efterföljande undersökningar.

Kliniska data från behandling av immunosupprimerade patienter finns inte tillgängliga, men systemisk påverkan förväntas inte då ingenolmebutat inte tas upp systemiskt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Exponering i ögon

Kontakt med ögonen kan orsaka kemisk konjunktivit och brännskador på hornhinnan. Patienter bör tvätta händerna noggrant efter applicering av gelen och efter kontakt med det behandlade området för att undvika oavsiktlig överföring av gel till ögonen. Om oavsiktlig exponering sker ska ögonen genast spolras med riklig mängd vatten och patienten ska söka sjukvård snarast möjligt. Ögonbesvär som smärta, ögonlocksödem och periorbitalt ödem bör förväntas efter oavsiktlig exponering av Picato i ögonen (se sektion 4.8)

Intag

Picato får inte intas. Om oavsiktligt intag sker ska patienten dricka rikliga mängder vatten och söka sjukvård snarast möjligt.

Generellt

Applicering av Picato rekommenderas inte förrän huden är läkt efter tidigare behandling med läkemedel eller kirurgi och ska inte appliceras på öppna sår eller skadad hud där hudbarriären är försvagad. Picato ska inte användas nära ögonen, inne i näsan, inne i öronen eller på läpparna.

Lokala hudreaktioner

Lokala hudreaktioner som erytem, flagning och skorpbildning bör förväntas efter kutan applicering av Picato (se sektion 4.8). Lokala hudreaktioner är övergående och sker normalt inom en dag efter

påbörjad behandling och är mest intensiva upp till en vecka efter avslutad behandling. Lokala hudreaktioner försvinner vanligtvis inom 2 veckor efter påbörjad behandling vid behandling av områden i ansiktet och hårbotten och inom 4 veckor efter behandlingsstart vid behandling av områden på bålen och extremiteterna. Effekten av behandlingen kan inte bli adekvat utvärderad innan lokala hudreaktioner har läkt.

Solexponering

Studier har utförts för att bedöma UV-strålningens effekt på huden efter en eller flera appliceringar av ingenolmebutat gel, 100 mikrog/gram. Ingenolmebutat gel inducerade inte någon ökad känslighet för fotoirritation eller fotoallergiska effekter. Men på grund av sjukdomens art, bör överdriven exponering för solljus (inklusive sollampor och solarier) undvikas eller minimeras.

Keratoakantom

Rapporter om keratoakantom inom behandlingsområdet, med en tid till debut som sträcker sig från veckor till månader efter användning av ingenolmebutat gel, har rapporterats i en klinisk studie efter läkemedlets godkännande (se avsnitt 5.1). Hälso- och sjukvårdspersonal bör informera patienterna om att vara uppmärksamma på om lesioner uppkommer inom behandlingsområdet och att omedelbart kontakta läkare om detta sker.

Behandling av aktinisk keratos

Biopsier ska tas för att bestämma lämplig behandling av lesioner som är kliniskt atypiska för aktinisk keratos eller misstänkt maligna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Interaktion med systemiskt upptagna läkemedel anses osannolikt då Picato inte tas upp systemiskt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av ingenolmebutat hos gravida kvinnor. Djurstudier visade viss foster/neonatal toxicitet (se sektion 5.3). Risker hos människa anses osannolika då Picato inte tas upp systemiskt vid kutan behandling med ingenolmebutat. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Picato under graviditet.

Amning

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn då Picato inte tas upp systemiskt. Den ammande modern bör instrueras att fysisk kontakt mellan hennes nyfödda/spädbarn och de behandlade områdena ska undvikas under 6 timmar efter applicering av Picato.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier med ingenolmebutat har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Picato har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är lokala hudreaktioner som erytem, fjällning, skorpbildning, svullnad, blåsor/varbildning och erosion/ulceration vid administreringsstället för ingenolmebutat gel, för MedDRA termer se tabell 1. Efter applicering av ingenolmebutat, upplever de flesta patienter (>95%) en eller flera lokala hudreaktioner. Infektion vid administreringsstället har rapporterats vid behandling av ansikte och hårbotten.

Biverkningar i tabellform

Tabell 1 visar exponering av Picato 150 mikrogram/g eller 500 mikrogram/g hos 499 patienter med aktinisk keratos behandlade i fyra vehikel-kontrollerade fas 3-studier med totalt 1002 patienter. Patienter behandlades med Picato i koncentrationerna 150 mikrogram/g eller 500 mikrogram/g eller vehikel på ett område (ca 25 cm²) en gång dagligen under 3 respektive 2 dagar i följd.

Nedanstående tabell visar biverkningar enligt MedDRAs klassificering av organsystem och anatomiskt lokalisering.

Frekvenserna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); mycket sällsynta ($< 1/10,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgruppering, är biverkningarna ordnade efter sjunkande svårighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar enligt MedDRAs klassificering av organsystem		
	Frekvens	
Organsystem	Ansikte och hårbotten	Bål och extremiteter
Infektioner och infestationer		
Pustel vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Infektion vid administreringsstället	Vanliga	
Immunsystemet		
Överkänslighet (inklusive angioödem)	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk	Vanliga	
Ögon*		
Ögonlocksödem	Vanliga	
Periorbitalt ödem	Vanliga	
Kemisk konjunktivit, brännskador på hornhinnan**	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Smärta	Mindre vanliga	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Erosion/Frätning vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Vesiklar/Blåsor vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Svullnad vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Flagning vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Skorpa vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Erytem vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Smärta vid administreringsstället***	Mycket vanliga	Vanliga
Klåda vid administreringsstället	Vanliga	Vanliga
Irritation vid administreringsstället	Vanliga	Vanliga
Vätskande sår vid administreringsstället	Mindre vanliga	
Parestesi vid administreringsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sår vid administreringsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Pigmentförändringar vid administreringsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Värme vid administreringsstället		Mindre vanliga
Ärrbildning vid administreringsstället	Sällsynta	Sällsynta

*: Svullnad vid applikationsstället i ansiktet eller hårbotten kan dras till området runt ögonen

** : Oavsiktlig exponering av ögonen: Post-marketing rapporter av kemiska konjunktivit och brännskador på hornhinnan i samband med oavsiktlig exponering av ögonen har mottagits (se avsnitt 4.2 och 4.4 för förebyggande av exponering av ögonen)

***: Inkluderar även sveda vid applikationsstället.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lokala hudreaktioner med en förekomst av >1% i både ansikte/hårbotten respektive bål och extremiteter är: erytem vid administreringsstället (94% och 92%), exfoliation vid administreringsstället (85% och 90%), skorpa vid administreringsstället (80% och 74%), svullnad vid administreringsstället (79% och 64%), blåsor vid administreringsstället (13% och 20%), pustel vid administreringsstället (43% och 23%), erosion vid administreringsstället (31% och 25%).

Allvarliga lokala hudreaktioner förekommer med en frekvens av 29% i ansikte och hårbotten och med en frekvens av 17% på bål och extremiteter. Förekomsten av allvarliga hudreaktionerna med en frekvens av >1% i både ansikte/hårbotten respektive bål/extremiteter är: erytem vid administreringsstället (24% och 15%), exfoliation vid administreringsstället (9% och 8%), skorpa vid administreringsstället (6% och 4%), svullnad vid administreringsstället (5% och 3%) och pustel vid administreringsstället (5% och 1%).

Långtidsuppföljning

Totalt 198 patienter med fullständig läkning dag 57 (184 behandlade med Picato och 14 behandlade med vehikel) följdes i ytterligare 12 månader. I en annan studie var 329 patienter som initialt behandlats med kryoterapi i ansiktet/hårbotten randomiserade efter tre veckor till antingen Picato 150 mikrog/g (n=158) eller vehikel (n=150) i 3 dagar på samma område. 149 patienter i Picato gruppen och 140 i vehikelgruppen följdes under 12 månader. I en senare studie var 450 patienter initialt behandlade med Picato 150 mikrog/g, av dessa var 134 patienter randomiserade till en andra behandling med Picato 150 mikrog/g med uppföljning av patienterna upp till 12 månader efter den första behandlingen.

Dessa resultat ändrade inte säkerhetsprofilen för Picato (se sektion 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser av Picato skulle kunna öka mängden lokala hudreaktioner. Behandlingen vid överdosering bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga kemoterapeutika för utvärtes bruk, ATC-kod: D06BX02.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för ingenolmebutat vid användning för aktinisk keratos återstår att bli fullständigt karakteriserad. *In vivo* och *in vitro* modeller har visat en dubbel verkningsmekanism för ingenolmebutat: 1) induktion av celledöd i kutana lokala lesioner 2) induktion av ett inflammatoriskt

svar som karaktäriseras av lokal produktion av proinflammatoriska cytokiner och kemokiner och infiltration av immunokompetenta celler.

Farmakodynamisk effekt

Resultat från två kliniska studier på de biologiska effekterna av ingenolmebutat har visat att kutan administrering inducerar epidermal nekros och en stark inflammatorisk reaktion, dominerad av infiltrerande T-celler, neutrofiler och makrofager, i både epidermis och övre dermis i den behandlade huden. Nekros i dermis observerades sällan.

Genuttrycks profiler från hudbiopsier från behandlade områden tyder på inflammatoriska reaktioner och på sårbildning, vilket överensstämmer med histologiska bedömningar.

Icke-invasiv undersökning av den behandlade huden med reflektans konfokalmikroskopi visade att hudförändringar orsakade av ingenolmebutat är reversibla, med nästan fullständig normalisering av alla uppmätta parametrar dag 57 efter behandling, vilket även stöds av kliniska fynd och djurstudier.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av Picato 150 mikrog/g, administrerat i ansikte eller hårbotten under 3 dagar i följd studerades i två dubbelblinda, vehikel-kontrollerade kliniska studier med 547 vuxna patienter.

Likaså studerades effekten och säkerheten av Picato 500 mikrog/g, administrerat på bål och extremiteter under 2 på varandra följande dagar i två dubbelblinda, vehikel-kontrollerade, kliniska studier med 458 vuxna patienter. Patienterna fortsatte i studierna för en 8 veckors uppföljningsperiod med kliniska observationer och säkerhetsövervakning. Effekten, mätt som fullständig och partiell läkningsfrekvens, och medianreduktion bedömdes dag 57 (se tabell 2).

Patienter hade 4 till 8 kliniskt typiska, synliga, skilda, icke hyperkeratotiska, icke hypertrofiska aktinisk keratos-lesioner inom ett sammanhängande 25 cm² behandlingsområde i ansikte eller hårbotten eller på bål eller extremiteter. På varje planerad doseringsdag, applicerades studie-gelen på hela behandlingsområdet. Följsamheten var hög, 98 % av patienterna fullföljde studierna. Patienterna i studien var från 34 till 89 år (respektive medelålder för de två styrkorna var 64 och 66 år) och 94% hade Fitzpatrick hudtyp I, II eller III.

Dag 57 hade patienter behandlade med Picato högre andel fullständig och partiell läkning än vehikelgel-behandlade patienter (p <0,001). Medianreduktionen av aktinisk keratos-lesioner var högre i gruppen som behandlats med ingenolmebutat jämfört med vehikel-gruppen (se tabell 2).

	Ansikte och skalp		Bål och extremiteter	
	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikel (n=270)	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikel (n=232)
Fullständig läkningsfrekvens ^a	42.2% ^d	3.7%	34.1% ^d	4.7%
Partiell läkningsfrekvens (≥ 75%) ^b	63.9% ^d	7.4%	49.1% ^d	6.9%
Medianreduktion ^c	83%	0%	75%	0%

^a Fullständig läkningsfrekvens definierades som andelen patienter utan kliniskt synbara aktinisk keratos-lesioner i behandlingsområdet.
^b Partiell läkningsfrekvens definierades som andelen patienter hos vilka 75% eller fler av de *initiala* aktinisk keratos-lesionerna hade läkt.
^c Medianreduktionen av aktinisk keratos-lesioner jämfört med *utgångsvärdet*.
^d p<0.001; jämfört med vehikel genom logistisk regressionsanalys med behandling, studie och anatomisk placering.

Graden av effekt varierar mellan de olika anatomiska lokaliseringarna. Inom varje lokalisering var frekvensen av fullständig och delvis utläkning högre i gruppen behandlad med ingenolmebutat jämfört med vehikelgruppen (se tabell 3 och 4).

Tabell 3 Antal och procent (95% CI) av objekten som uppvisade fullständig och delvis utläkning dag 57 fördelade på de anatomiska lokalisationerna ansikte och hårbotten.

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

Tabell 4 Antal och procent (95% CI) av objekten som uppvisade fullständig och delvis utläkning dag 57 fördelade på de anatomiska lokalisationerna bål och extremiteter.

	Fullständig utläkning		Delvis utläkning (≥ 75%)	
	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikel (n=232)	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikel (n=232)
Arm	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Baksidan av handen	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Bröst	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Övrigt ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aÖvrigt inkluderar axlar, rygg och ben.

Säkerheten vid behandling med Picato 150 mikrog/g under 3 dagar och Picato 500 mikrog/g under 2 dagar bedömdes upp till dag 57 majoriteten av rapporterade biverkningar och lokala hudreaktioner var milda till måttliga i intensitet och läkte ut fullständigt.

De statistiskt signifikanta skillnaderna i de patient-rapporterade resultaten var till förmån för patienter som behandlades med Picato jämfört med dem som fick vehikel-gel. Högre medelvärde av patientens allmänna tillfredsställelse i poäng, vilket tyder på en högre nivå av övergripande tillfredsställelse, sågs i ingenolmebutat grupperna jämfört med vehikel grupperna ($p < 0,001$), mätt genom Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), frågekompodium angående tillfredsställelse med behandlingen.

Långtidseffekt

Tre prospektiva, observationsstudier, med 1-års uppföljningstid, genomfördes för att utvärdera varaktig effekt genom bedömning av återkommande aktinisk keratos lesioner i det behandlade området och säkerhet hos patienter som fått behandling med Picato. En studie inkluderade patienter behandlade med Picato 150 mikrog/g i ansikte eller hårbotten i 3 dagar och två studier inkluderade patienter som behandlades med Picato 500 mikrog/g på bål eller extremiteter under 2 dagar. Endast patienter som uppnått total läkning i det behandlade området i slutet av fas 3-studierna (dag 57) var berättigade till långtidsuppföljning. Patienterna följdes upp var tredje månad under 12 månader (se tabell 5).

Tabell 5 Återfallsfrekvensen av aktinisk keratos-lesioner		
	Picato 150 mikrog/g gel Ansikte och skalp (n=108)	Picato 500 mikrog/g gel Bål och extremiteter (n=76^c)
Återfallsfrekvensen 12 månader KM estimat (95% CI) ^a	53.9% (44.6-63.7)	56.0% (45.1-67.6)
Lesionsbaserad återfallsfrekvens ^b 12 månader Medel (SD)	12.8% (19.1)	13.2% (23.0)
^a Återfallsfrekvensen är Kaplan-Meier (KM) uppskattningen vid besöket på studiens slutdatum, uttryckt som procent (95% CI). Återfall definierades som en identifierad aktinisk keratos lesion i det tidigare behandlade området hos patienter som uppnådde total läkning vid dag 57 i föregående fas 3-studier. ^b Lesionsbaserad återfallsfrekvens för varje patient definieras som kvoten av antalet aktinisk keratos-lesioner vid 12 månader till antalet lesioner vid <i>baslinjen</i> i den tidigare fas 3-studier. ^c Av dessa var 38 individer tidigare behandlade i en vehikel kontrollerad fas 3-studie och 38 individer tidigare behandlade i en okontrollerad fas 3-studie.		

Risk för progression till skivepitelcancer

Vid slutet av studien (dag 57), var frekvensen rapporterade fall av skivepitelkarinom (SCC) i behandlingsområdet jämförbart hos patienter behandlade med ingenolmebutat gel (0,3 %, 3 av 1.165 patienter) och vehikel-behandlade patienter (0,3 %, 2 av 632 patienter) i de kliniska studierna av aktinisk keratos utförda med ingenolmebutat gel.

SCC har inte rapporterats i det behandlade området hos någon patient (0 av 184 patienter som tidigare behandlats med ingenolmebutat gel) i de tre prospektiva långsiktiga observationsstudierna med 1 års uppföljning.

Erfarenhet vid mer än en behandlingsomgång

I en dubbelblind, vehikel-kontrollerad studie, med upp till två behandlingar med Picato 150 mikrog/g som administrerades till 450 patienter med 4-8 AKs på ett 25 cm² behandlingsområde i ansiktet eller i hårbotten. Patienter, hos vilka en första behandlingsomgång inte ledde till fullständig clearance av all AKs i behandlingsområdet efter 8 veckor, blev randomiserade till en andra behandlingsomgång med Picato eller vehikel. Patienter hos vilka den första behandlings omgången ledde till fullständig clearance sågs vid 26 och 44 veckor och randomiserades till en andra behandlingsomgång om de hade ett recidiv i området. Hos alla patienter, var bedömningen av effekten 8 veckor efter randomisering. Den första behandlingsomgången, som var öppen, resulterade i en fullständig clearance av 62 % (277/450). Resultaten av den randomiserade och blindade andra behandlingsomgången presenteras i tabell 6.

Tabell 6 Fullständig clearance^a i området 8 veckor efter randomiseringen och månad 12				
	Terapieresistent område^c		Recidiverat område^d	
	Picato 150 mikrog/g gel (n= 92)	Vehikel (n=49)	Picato 150 mikrog/g gel (n=42)	Vehikel (n=20)
8 veckor efter randomiseringen	47% (43) (p=0.001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0.013 ^b)	25% (5)
Månad 12	18% (17) (p=0.016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0.10 ^b)	15% (3)
^a Fullständig clearance definieras som andelen patienter utan (noll) kliniskt synliga aktiniska keratos lesioner i behandlingsområdet. ^b Cochran-Mantel-Haenszel test med Picato gel 150 mikrog/g jämfört med vehikel justerat för anatomisk område (ansikte / hårbotten) och land. ^c Patienter, hos vilka den första behandlingsomgången inte ledde till fullständig clearance av alla AKs i behandlingsområdet.				

^d Patienter hos vilka den första behandlingsomgången ledde till fullständig clearance och som hade ett recidiv i behandlingsområdet vid antingen vecka 26 eller 44.

Aktinisk keratos i ansiktet och hårbotten, sekventiell användning efter kryoterapi

I en två-armad studie, var 329 vuxna patienter med AK i ansiktet eller hårbotten randomiserade till behandling med Picato gel, 150 mikrog/g eller vehikel 3 veckor efter kryoterapi av alla synliga skador i behandlingsområdet. I studien deltog patienter med 4 till 8 kliniskt typiska, synliga, diskreta icke-hypertrofiska och icke-hyperkeratotiska AK-lesioner inom ett 25 cm² sammanhängande behandlingsområde.

Elva veckor efter baseline som är 8 veckor efter Picato gel eller vehikel, var fullständig clearance 61 % bland patienter som randomiserats till Picato gel, och 49 % bland patienter som randomiserats till vehikel. Vid 12 månader, var fullständig clearance i dessa grupper 31 % respektive 19 %. Räknet i procent var minskningen av AK i Picatogruppen 83 % vid 11 veckor och 57 % vid 12 månader, medan det i vehikelgruppen var det 78 % vid 11 veckor och 42 % vid 12 månader. Det genomsnittliga antalet AKs i Picatogruppen var 5.7 vid baseline, 0.8 vid vecka 11, och 0.9 vid månad 12 och motsvarande 5.8, 1.0 och 1.2 i vehikelgruppen vid samma tidpunkter.

Säkerhets resultat från studien var jämförbara med säkerhetsprofilen för Picato gel, 150 mikrog/g vid monoterapi.

Erfarenhet med behandling av en större yta

I en dubbelblind, vehikel-kontrollerad studie för att utvärdera den systemiska exponeringen, applicerades dagligen Picato 500 mikrog/g, från 4 tuber 2 dagar i följd på ett område om 100 cm². Resultaten visade ingen systemisk absorption.

Picato 500 mikrog/g tolererades väl när det applicerades på ett sammanhängande behandlingsområde om 100 cm² på bål och extremiteter.

I en dubbelblind, vehikel-kontrollerad studie på patienter med AK på bål och extremiteter applicerades en försöksprodukt innehållande ingenolmebutat gel 600 mikrog/g en gång dagligen under 2, 3 eller 4 dagar på ett 250 cm² stort hudområde. Studien inkluderade en stor grupp svårt solskadade patienter. 12/163 försökspersoner behandlade med försöksprodukten innehållande ingenolmebutat rapporterade 16 hudtumörhändelser inom behandlingsområdet (1 SCC, 1 Bowens sjukdom och 14 keratoakantom efter central histopatologisk genomgång) jämfört med 0/61 i vehikelgruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Picato för alla grupper av den pediatrika populationen för aktinisk keratos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Äldre population

Av de 1165 patienter som behandlats med Picato i kliniska studier gällande aktinisk keratos utförda med ingenolmebutat gel, var 656 patienter (56 %) 65 år och äldre, medan 241 patienter (21 %) var 75 år och äldre. Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt har observerats mellan yngre och äldre patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den systemiska farmakokinetiska profilen för ingenolmebutat och dess metaboliter har inte karaktäriserats i människa på grund av frånvaron av mätbara blodkoncentrationer efter kutan administrering.

Ingen systemisk absorption upptäcktes vid eller över den nedre detektionsgränsen (0,1 nanog/ml) då Picato 500 mikrog/g från 4 tuber applicerades på en yta av 100 cm² dorsalt på underarmen hos patienter med aktinisk keratos en gång dagligen 2 dagar i följd.

Resultat från in vitro studier visar att ingenolmebutat inte hämmar eller inducerar isoformer av cytokrom P450.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet eller upprepad dos toxicitet.

De icke-kliniska säkerhetsstudierna visar att kutan administration av ingenolmebutat gel tolereras väl men uppvisar viss reversibel hudirritation och en försumbar risk för systemisk toxicitet under de rekommenderade villkoren för användning.

Hos råtta var ingenolmebutat inte förknippad med effekter på fosterutvecklingen vid intravenösa doser upp till 5 mikrog/kg/dag (30 mikrog/m²/dag). Hos kanin fanns inga större avvikelser. Mindre fosterskador eller varianter sågs hos foster till behandlade honor, vid doser på 1 mikrog/kg/dag (12 mikrog/m²/dag).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isopropylalkohol
Hydroxietylcellulosa
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Bensylalkohol
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C)
Bruten förpackning ska kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endos laminat tub med innerskikt av High Density Polyethylene (HDPE) och aluminium som ytterskikt.
Korkar av HDPE.

Picato 150 mikrogram/g gel finns i en kartong med 3 tuber à 0,47 g gel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road

Crumlin, Dublin 12
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/796/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 november 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Picato 500 mikrogram/gram gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram gel innehåller 500 mikrog ingenolmebutat (ingenoli mebutas). Varje tub innehåller 235 mikrog ingenolmebutat i 0,47 g gel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Gel.
Klar färglös gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Picato är avsett för kutan behandling av icke-hyperkeratotisk, icke-hypertrofisk aktinisk keratos hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Aktinisk keratos på bål och extremiteter hos vuxna

En tub Picato 500 mikrog/g gel (innehållande 235 mikrog ingenolmebutat) ska en gång dagligen appliceras på det angripna området under två på varandra följande dagar.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Picato för en pediatrik population.

Äldre population

Ingen dosjustering behövs (se sektion 5.1).

Administreringsätt

Innehållet i en tub täcker ett 25 cm² (dvs 5 cm x 5 cm) stort behandlingsområde. Innehållet i tuben bör appliceras på ett 25 cm² stort behandlingsområde. Tuben är endast avsedd för engångsbruk och ska kasseras efter användning (se sektion 6.6).

Gelen från tuben ska klämmas ut på en figertopp, fördelas jämt över hela det angripna området och tillåtas torka i 15 minuter. Innehållet i en tub bör användas för behandling av ett 25 cm² stort behandlingsområde.

Endast för engångsbruk.

För behandling av nacke/hals: Om mer än halva behandlingsområdet är lokaliserat till den övre delen av nacken/halsen bör doseringsanvisningen för ansikte och hårbotten användas. Om mer än halva behandlingsområdet är lokaliserat till den undre delen av halsen/nacken bör doseringsanvisningen för bålen och extremiteter användas.

Om ett område i ansiktet eller hårbotten och ett annat område på bålen eller extremiteterna behandlas samtidigt, ska patienterna uppmanas att kontrollera att korrekt styrka används. Försiktighet ska iakttas så att 500 mikrog/g gel inte används i ansiktet eller hårbotten, eftersom detta kan leda till en högre förekomst av lokala hudreaktioner.

Patienter ska instrueras att tvätta händerna med tvål och vatten omedelbart efter applicering av Picato, och mellan topikala appliceringar om två olika hudtyper behandlas med olika styrkor. Om händerna behandlas ska endast fingertoppen som användes vid appliceringen tvättas. Tvättning eller beröring av det behandlade området bör undvikas under 6 timmar efter applicering av Picato. Efter denna period kan behandlingsområdet tvättas med mild tvål och vatten.

Picato bör inte appliceras omedelbart efter dusch eller mindre än två timmar före läggdags.

Det behandlade området ska inte täckas med ocklusiva förband efter att Picato har applicerats.

Optimal terapeutisk effekt kan bedömas cirka 8 veckor efter behandling.

En upprepad behandling med Picato kan ges om ofullständig läkning uppvisas vid en uppföljande undersökning efter 8 veckor eller om skadorna som läkt vid denna undersökning återkommer vid efterföljande undersökningar.

Kliniska data från behandling av immunosupprimerade patienter finns inte tillgängliga, men systemisk påverkan förväntas inte då ingenolmebutat inte tas upp systemiskt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Exponering i ögon

Kontakt med ögonen kan orsaka kemisk konjunktivit och brännskador på hornhinnan. Patienter bör tvätta händerna noggrant efter applicering av gelen och efter kontakt med det behandlade området för att undvika oavsiktlig överföring av gel till ögonen. Om oavsiktlig exponering sker ska ögonen genast spolras med riklig mängd vatten och patienten ska söka sjukvård snarast möjligt. Ögonbesvär som smärta, ögonlocksödem och periorbitalt ödem bör förväntas efter oavsiktlig exponering av Picato i ögonen (se sektion 4.8).

Intag

Picato får inte intas. Om oavsiktligt intag sker ska patienten dricka rikliga mängder vatten och söka sjukvård snarast möjligt.

Generellt

Applicering av Picato rekommenderas inte förrän huden är läkt efter tidigare behandling med läkemedel eller kirurgi och ska inte appliceras på öppna sår eller skadad hud där hudbarriären är försvagad. Picato ska inte användas nära ögonen, inne i näsan, inne i öronen eller på läpparna.

Lokala hudreaktioner

Lokala hudreaktioner som erytem, flagning och skorpbildning bör förväntas efter kutan applicering av Picato (se sektion 4.8). Lokala hudreaktioner är övergående och sker normalt inom en dag efter

påbörjad behandling och är mest intensiva upp till en vecka efter avslutad behandling. Lokala hudreaktioner försvinner vanligtvis inom 2 veckor efter påbörjad behandling vid behandling av områden i ansiktet och hårbotten och inom 4 veckor efter behandlingsstart vid behandling av områden på bålen och extremiteterna. Effekten av behandlingen kan inte bli adekvat utvärderad innan lokala hudreaktioner har läkt.

Solexponering

Studier har utförts för att bedöma UV-strålningens effekt på huden efter en eller flera appliceringar av ingenolmebutat gel, 100 mikrog/gram. Ingenolmebutat gel inducerade inte någon ökad känslighet för fotoirritation eller fotoallergiska effekter. Men på grund av sjukdomens art, bör överdriven exponering för solljus (inklusive sollampor och solarier) undvikas eller minimeras.

Keratoakantom

Rapporter om keratoakantom inom behandlingsområdet, med en tid till debut som sträcker sig från veckor till månader efter användning av ingenolmebutat gel, har rapporterats i en klinisk studie efter läkemedlets godkännande (se avsnitt 5.1). Hälso- och sjukvårdspersonal bör informera patienterna om att vara uppmärksamma på om lesioner uppkommer inom behandlingsområdet och att omedelbart kontakta läkare om detta sker.

Behandling av aktinisk keratos

Biopsier ska tas för att bestämma lämplig behandling av lesioner som är kliniskt atypiska för aktinisk keratos eller misstänkt maligna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Interaktion med systemiskt upptagna läkemedel anses osannolikt då Picato inte tas upp systemiskt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av ingenolmebutat hos gravida kvinnor. Djurstudier visade viss foster/neonatal toxicitet (se sektion 5.3). Risker hos människa anses osannolika då Picato inte tas upp systemiskt vid kutan behandling med ingenolmebutat. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Picato under graviditet.

Amning

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn då Picato inte tas upp systemiskt. Den ammande modern bör instrueras att fysisk kontakt mellan hennes nyfödda/spädbarn och de behandlade områdena ska undvikas under 6 timmar efter applicering av Picato.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier med ingenolmebutat har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Picato har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De mest frekvent rapporterade biverkningarna är lokala hudreaktioner som erytem, fjällning, skorpbildning, svullnad, blåsor/varbildning och erosion/ulceration vid administreringsstället för ingenolmebutat gel, för MedDRA termer se tabell 1. Efter applicering av ingenolmebutat, upplever de flesta patienter (>95%) en eller flera lokala hudreaktioner. Infektion vid administreringsstället har rapporterats vid behandling av ansikte och hårbotten.

Biverkningar i tabellform

Tabell 1 visar exponering av Picato 150 mikrogram/g eller 500 mikrogram/g hos 499 patienter med aktinisk keratos behandlade i fyra vehikel-kontrollerade fas 3-studier med totalt 1002 patienter. Patienter behandlades med Picato i koncentrationerna 150 mikrogram/g eller 500 mikrogram/g eller vehikel på ett område (ca 25 cm²) en gång dagligen under 3 respektive 2 dagar i följd.

Nedanstående tabell visar biverkningar enligt MedDRAs klassificering av organsystem och anatomiskt lokalisering.

Frekvenserna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); mycket sällsynta ($< 1/10,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgruppering, är biverkningarna ordnade efter sjunkande svårighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar enligt MedDRAs klassificering av organsystem		
	Frekvens	
Organsystem	Ansikte och hårbotten	Bål och extremiteter
Infektioner och infestationer		
Pustel vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Infektion vid administreringsstället	Vanliga	
Immunsystemet		
Överkänslighet (inklusive angioödem)	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk	Vanliga	
Ögon*		
Ögonlocksödem	Vanliga	
Periorbitalt ödem	Vanliga	
Kemisk konjunktivit, brännskador på hornhinnan**	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Smärta	Mindre vanliga	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Erosion/Frätning vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Vesiklar/Blåsor vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Svullnad vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Flagnig vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Skorpa vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Erytem vid administreringsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Smärta vid administreringsstället***	Mycket vanliga	Vanliga
Klåda vid administreringsstället	Vanliga	Vanliga
Irritation vid administreringsstället	Vanliga	Vanliga
Vätskande sår vid administreringsstället	Mindre vanliga	
Parestesi vid administreringsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sår vid administreringsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Pigmentförändringar vid administreringsstället	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Värme vid administreringsstället		Mindre vanliga
Ärrbildning vid administreringsstället	Sällsynta	Sällsynta

*: Svullnad vid applikationsstället i ansiktet eller hårbotten kan dras till området runt ögonen

** : Oavsiktlig exponering av ögonen: Post-marketing rapporter av kemiska konjunktivit och brännskador på hornhinnan i samband med oavsiktlig exponering av ögonen har mottagits (se avsnitt 4.2 och 4.4 för förebyggande av exponering av ögonen)

***: Inkluderar även sveda vid applikationsstället.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lokala hudreaktioner med en förekomst av >1% i både ansikte/hårbotten respektive bål och extremiteter är: erytem vid administreringsstället (94% och 92%), exfoliation vid administreringsstället (85% och 90%), skorpa vid administreringsstället (80% och 74%), svullnad vid administreringsstället (79% och 64%), blåsor vid administreringsstället (13% och 20%), pustel vid administreringsstället (43% och 23%), erosion vid administreringsstället (31% och 25%).

Allvarliga lokala hudreaktioner förekommer med en frekvens av 29% i ansikte och hårbotten och med en frekvens av 17% på bål och extremiteter. Förekomsten av allvarliga hudreaktionerna med en frekvens av >1% i både ansikte/hårbotten respektive bål/extremiteter är: erytem vid administreringsstället (24% och 15%), exfoliation vid administreringsstället (9% och 8%), skorpa vid administreringsstället (6% och 4%), svullnad vid administreringsstället (5% och 3%) och pustel vid administreringsstället (5% och 1%).

Långtidsuppföljning

Totalt 198 patienter med fullständig läkning dag 57 (184 behandlade med Picato och 14 behandlade med vehikel) följdes i ytterligare 12 månader. I en annan studie var 329 patienter som initialt behandlats med kryoterapi i ansiktet/hårbotten randomiserade efter tre veckor till antingen Picato 150 mikrog/g (n=158) eller vehikel (n=150) i 3 dagar på samma område. 149 patienter i Picato gruppen och 140 i vehikelgruppen följdes under 12 månader. I en senare studie var 450 patienter initialt behandlade med Picato 150 mikrog/g, av dessa var 134 patienter randomiserade till en andra behandling med Picato 150 mikrog/g med uppföljning av patienterna upp till 12 månader efter den första behandlingen.

Dessa resultat ändrade inte säkerhetsprofilen för Picato (se sektion 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser av Picato skulle kunna öka mängden lokala hudreaktioner. Behandlingen vid överdosering bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga kemoterapeutika för utvärtes bruk, ATC-kod: D06BX02.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för ingenolmebutat vid användning för aktinisk keratos återstår att bli fullständigt karakteriserad. *In vivo* och *in vitro* modeller har visat en dubbel verkningsmekanism för ingenolmebutat: 1) induktion av celledöd i kutana lokala lesioner 2) induktion av ett inflammatoriskt

svar som karaktäriseras av lokal produktion av proinflammatoriska cytokiner och kemokiner och infiltration av immunokompetenta celler.

Farmakodynamisk effekt

Resultat från två kliniska studier på de biologiska effekterna av ingenolmebutat har visat att kutan administrering inducerar epidermal nekros och en stark inflammatorisk reaktion, dominerad av infiltrerande T-celler, neutrofiler och makrofager, i både epidermis och övre dermis i den behandlade huden. Nekros i dermis observerades sällan.

Genuttrycks profiler från hudbiopsier från behandlade områden tyder på inflammatoriska reaktioner och på sårbildning, vilket överensstämmer med histologiska bedömningar.

Icke-invasiv undersökning av den behandlade huden med reflektans konfokalmikroskopi visade att hudförändringar orsakade av ingenolmebutat är reversibla, med nästan fullständig normalisering av alla uppmätta parametrar dag 57 efter behandling, vilket även stöds av kliniska fynd och djurstudier.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av Picato 150 mikrog/g, administrerat i ansikte eller hårbotten under 3 dagar i följd studerades i två dubbelblinda, vehikel-kontrollerade kliniska studier med 547 vuxna patienter.

Likaså studerades effekten och säkerheten av Picato 500 mikrog/g, administrerat på bål och extremiteter under 2 på varandra följande dagar i två dubbelblinda, vehikel-kontrollerade, kliniska studier med 458 vuxna patienter. Patienterna fortsatte i studierna för en 8 veckors uppföljningsperiod med kliniska observationer och säkerhetsövervakning. Effekten, mätt som fullständig och partiell läkningsfrekvens, och medianreduktion bedömdes dag 57 (se tabell 2).

Patienter hade 4 till 8 kliniskt typiska, synliga, skilda, icke hyperkeratotiska, icke hypertrofiska aktinisk keratos-lesioner inom ett sammanhängande 25 cm² behandlingsområde i ansikte eller hårbotten eller på bål eller extremiteter. På varje planerad doseringsdag, applicerades studie-gelen på hela behandlingsområdet. Följsamheten var hög, 98 % av patienterna fullföljde studierna. Patienterna i studien var från 34 till 89 år (respektive medelålder för de två styrkorna var 64 och 66 år) och 94% hade Fitzpatrick hudtyp I, II eller III.

Dag 57 hade patienter behandlade med Picato högre andel fullständig och partiell läkning än vehikelgel-behandlade patienter (p <0,001). Medianreduktionen av aktinisk keratos-lesioner var högre i gruppen som behandlats med ingenolmebutat jämfört med vehikel-gruppen (se tabell 2).

Tabell 2 Frekvensen patienter med fullständig och partiell läkning och median procentuell (%) minskning av aktinisk keratos lesioner

	Ansikte och skalp		Bål och extremiteter	
	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikel (n=270)	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikel (n=232)
Fullständig läkningsfrekvens ^a	42.2% ^d	3.7%	34.1% ^d	4.7%
Partiell läkningsfrekvens (≥ 75%) ^b	63.9% ^d	7.4%	49.1% ^d	6.9%
Medianreduktion ^c	83%	0%	75%	0%

^a Fullständig läkningsfrekvens definierades som andelen patienter utan kliniskt synbara aktinisk keratos-lesioner i behandlingsområdet.

^b Partiell läkningsfrekvens definierades som andelen patienter hos vilka 75% eller fler av de *initiala* aktinisk keratos-lesionerna hade läkt.

^c Medianreduktionen av aktinisk keratos-lesioner jämfört med *utgångsvärdet*.

^d p<0.001; jämfört med vehikel genom logistisk regressionsanalys med behandling, studie och anatomisk placering.

Graden av effekt varierar mellan de olika anatomiska lokaliseringarna. Inom varje lokalisering var frekvensen av fullständig och delvis utläkning högre i gruppen behandlad med ingenolmebutat jämfört med vehikelgruppen (se tabell 3 och 4).

Tabell 3 Antal och procent (95% CI) av objekten som uppvisade fullständig och delvis utläkning dag 57 fördelade på de anatomiska lokalisationerna ansikte och hårbotten.				
	Fullständig utläkning		Delvis utläkning (≥ 75%)	
	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikel (n=270)	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikel (n=270)
Ansikte	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Hårbotten	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabell 4 Antal och procent (95% CI) av objekten som uppvisade fullständig och delvis utläkning dag 57 fördelade på de anatomiska lokalisationerna bål och extremiteter.				
	Fullständig utläkning		Delvis utläkning (≥ 75%)	
	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikel (n=232)	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikel (n=232)
Arm	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Baksidan av handen	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Bröst	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Övrigt ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aÖvrigt inkluderar axlar, rygg och ben.

Säkerheten vid behandling med Picato 150 mikrog/g under 3 dagar och Picato 500 mikrog/g under 2 dagar bedömdes upp till dag 57 majoriteten av rapporterade biverkningar och lokala hudreaktioner var milda till måttliga i intensitet och läkte ut fullständigt.

De statistiskt signifikanta skillnaderna i de patient-rapporterade resultaten var till förmån för patienter som behandlades med Picato jämfört med dem som fick vehikel-gel. Högre medelvärde av patientens allmänna tillfredsställelse i poäng, vilket tyder på en högre nivå av övergripande tillfredsställelse, sågs i ingenolmebutat grupperna jämfört med vehikel grupperna ($p < 0,001$), mätt genom Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), frågekompodium angående tillfredsställelse med behandlingen.

Långtidseffekt

Tre prospektiva, observationsstudier, med 1-års uppföljningstid, genomfördes för att utvärdera varaktig effekt genom bedömning av återkommande aktinisk keratos lesioner i det behandlade området och säkerhet hos patienter som fått behandling med Picato. En studie inkluderade patienter behandlade med Picato 150 mikrog/g i ansikte eller hårbotten i 3 dagar och två studier inkluderade patienter som behandlades med Picato 500 mikrog/g på bål eller extremiteter under 2 dagar. Endast patienter som uppnått total läkning i det behandlade området i slutet av fas 3-studierna (dag 57) var berättigade till långtidsuppföljning. Patienterna följdes upp var tredje månad under 12 månader (se tabell 5).

Tabell 5 Återfallsfrekvensen av aktinisk keratos-lesioner		
	Picato 150 mikrog/g gel Ansikte och skalp (n=108)	Picato 500 mikrog/g gel Bål och extremiteter (n=76^c)
Återfallsfrekvensen 12 månader KM estimat (95% CI) ^a	53.9% (44.6-63.7)	56.0% (45.1-67.6)
Lesionsbaserad återfallsfrekvens ^b 12 månader Medel (SD)	12.8% (19.1)	13.2% (23.0)
^a Återfallsfrekvensen är Kaplan-Meier (KM) uppskattningen vid besöket på studiens slutdatum, uttryckt som procent (95% CI). Återfall definierades som en identifierad aktinisk keratos lesion i det tidigare behandlade området hos patienter som uppnådde total läkning vid dag 57 i föregående fas 3-studier. ^b Lesionsbaserad återfallsfrekvens för varje patient definieras som kvoten av antalet aktinisk keratos-lesioner vid 12 månader till antalet lesioner vid <i>baslinjen</i> i den tidigare fas 3-studier. ^c Av dessa var 38 individer tidigare behandlade i en vehikel kontrollerad fas 3-studie och 38 individer tidigare behandlade i en okontrollerad fas 3-studie.		

Risk för progression till skivepitelcancer

Vid slutet av studien (dag 57), var frekvensen rapporterade fall av skivepitelkarinom (SCC) i behandlingsområdet jämförbart hos patienter behandlade med ingenolmebutat gel (0,3 %, 3 av 1.165 patienter) och vehikel-behandlade patienter (0,3 %, 2 av 632 patienter) i de kliniska studierna av aktinisk keratos utförda med ingenolmebutat gel.

SCC har inte rapporterats i det behandlade området hos någon patient (0 av 184 patienter som tidigare behandlats med ingenolmebutat gel) i de tre prospektiva långsiktiga observationsstudierna med 1 års uppföljning.

Erfarenhet med mer än en behandlingsomgång

I en dubbelblind, vehikel-kontrollerad studie, med upp till två behandlingar med Picato 150 mikrog/g som administrerades till 450 patienter med 4-8 AKs på ett 25 cm² behandlingsområde i ansiktet eller i hårbotten. Patienter, hos vilka en första behandlingsomgång inte ledde till fullständig clearance av all AKs i behandlingsområdet efter 8 veckor, blev randomiserade till en andra behandlingsomgång med Picato eller vehikel. Patienter hos vilka den första behandlings omgången ledde till fullständig clearance sågs vid 26 och 44 veckor och randomiserades till en andra behandlingsomgång om de hade ett recidiv i området. Hos alla patienter, var bedömningen av effekten 8 veckor efter randomisering. Den första behandlingsomgången, som var öppen, resulterade i en komplett clearance av 62 % (277/450). Resultaten av den randomiserade och blindade andra behandlingsomgången presenteras i tabell 6.

Tabell 6 Fullständig clearance^a i området 8 veckor efter randomiseringen och månad 12				
	Terapieresistent område^c		Recidiverat område^d	
	Picato 150 mikrog/g gel (n= 92)	Vehikel (n=49)	Picato 150 mikrog/g gel (n=42)	Vehikel (n=20)
8 veckor efter randomiseringen	47% (43) (p=0.001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0.013 ^b)	25% (5)
Månad 12	18% (17) (p=0.016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0.10 ^b)	15% (3)
^a Fullständig clearance definieras som andelen patienter utan (noll) kliniskt synliga aktiniska keratos lesioner i behandlingsområdet. ^b Cochran-Mantel-Haenszel test med Picato gel 150 mikrog/g jämfört med vehikel justerat för anatomisk område (ansikte / hårbotten) och land. ^c Patienter, hos vilka den första behandlingsomgången inte ledde till fullständig clearance av alla AKs i behandlingsområdet.				

^d Patienter hos vilka den första behandlingsomgången ledde till fullständig clearance och som hade ett recidiv i behandlingsområdet vid antingen vecka 26 eller 44.

Aktinisk keratos i ansiktet och hårbotten, sekventiell användning efter kryoterapi

I en två-armad studie, var 329 vuxna patienter med AK i ansiktet eller hårbotten randomiserade till behandling med Picato gel, 150 mikrog/g eller vehikel 3 veckor efter kryoterapi av alla synliga skador i behandlingsområdet. I studien deltog patienter med 4 till 8 kliniskt typiska, synliga, diskreta icke-hypertrofiska och icke-hyperkeratotiska AK-lesioner inom ett 25 cm² sammanhängande behandlingsområde.

Elva veckor efter baseline som är 8 veckor efter Picato gel eller vehikel, var fullständig clearance 61 % bland patienter som randomiserats till Picato gel, och 49 % bland patienter som randomiserats till vehikel. Vid 12 månader, var fullständig clearance i dessa grupper 31 % respektive 19 %. Räknet i procent var minskningen av AK i Picatogruppen 83 % vid 11 veckor och 57 % vid 12 månader, medan det i vehikelgruppen var det 78 % vid 11 veckor och 42 % vid 12 månader. Det genomsnittliga antalet AKs i Picatogruppen var 5.7 vid baseline, 0.8 vid vecka 11, och 0.9 vid månad 12 och motsvarande 5.8, 1.0 och 1.2 i vehikelgruppen vid samma tidpunkter.

Säkerhets resultat från studien var jämförbara med säkerhetsprofilen för Picato gel, 150 mikrog/g vid monoterapi.

Erfarenhet med behandling av en större yta

I en dubbelblind, vehikel-kontrollerad studie för att utvärdera den systemiska exponeringen, applicerades dagligen Picato 500 mikrog/g, från 4 tuber 2 dagar i följd på ett område om 100 cm². Resultaten visade ingen systemisk absorption.

Picato 500 mikrog/g tolererades väl när det applicerades på ett sammanhängande behandlingsområde om 100 cm² på bål och extremiteter.

I en dubbelblind, vehikel-kontrollerad studie på patienter med AK på bål och extremiteter applicerades en försöksprodukt innehållande ingenolmebutat gel 600 mikrog/g en gång dagligen under 2, 3 eller 4 dagar på ett 250 cm² stort hudområde. Studien inkluderade en stor grupp svårt solskadade patienter. 12/163 försökspersoner behandlade med försöksprodukten innehållande ingenolmebutat rapporterade 16 hudtumörhändelser inom behandlingsområdet (1 SCC, 1 Bowens sjukdom och 14 keratoakantom efter central histopatologisk genomgång) jämfört med 0/61 i vehikelgruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Picato för alla grupper av den pediatrika populationen för aktinisk keratos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Äldre population

Av de 1165 patienter som behandlats med Picato i kliniska studier gällande aktinisk keratos utförda med ingenolmebutat gel, var 656 patienter (56 %) 65 år och äldre, medan 241 patienter (21 %) var 75 år och äldre. Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt har observerats mellan yngre och äldre patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den systemiska farmakokinetiska profilen för ingenolmebutat och dess metaboliter har inte karaktäriserats i människa på grund av frånvaron av mätbara blodkoncentrationer efter kutan administrering.

Ingen systemisk absorption upptäcktes vid eller över den nedre detektionsgränsen (0,1 nanog/ml) då Picato 500 mikrog/g från 4 tuber applicerades på en yta av 100 cm² dorsalt på underarmen hos patienter med aktinisk keratos en gång dagligen 2 dagar i följd.

Resultat från in vitro studier visar att ingenolmebutat inte hämmar eller inducerar isoformer av cytokrom P450.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, genotoxicitet eller upprepad dos toxicitet.

De icke-kliniska säkerhetsstudierna visar att kutan administration av ingenolmebutat gel tolereras väl men uppvisar viss reversibel hudirritation och en försumbar risk för systemisk toxicitet under de rekommenderade villkoren för användning.

Hos råtta var ingenolmebutat inte förknippad med effekter på fosterutvecklingen vid intravenösa doser upp till 5 mikrog/kg/dag (30 mikrog/m²/dag). Hos kanin fanns inga större avvikelser. Mindre fosterskador eller varianter sågs hos foster till behandlade honor, vid doser på 1 mikrog/kg/dag (12 mikrog/m²/dag).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isopropylalkohol
Hydroxietylcellulosa
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Bensylalkohol
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C)
Bruten förpackning ska kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endos laminat tub med innerskikt av High Density Polyethylene (HDPE) och aluminium som ytterskikt. Korkar av HDPE.

Picato 500 mikrogram/g gel finns i en kartong med 2 tuber à 0,47 g gel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LEO Laboratories Ltd.

285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/796/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 november 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receiptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL 150 mikrog/g GEL

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Picato 150 mikrogram/g gel
ingenoli mebutas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Ett gram innehåller 150 mikrogram ingenoli mebutas. Varje tub innehåller 70 mikrogram ingenoli mebutas i 0,47 g gel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Isopropylalkohol
Hydroxietylcellulosa
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Bensylalkohol
Renat vatten

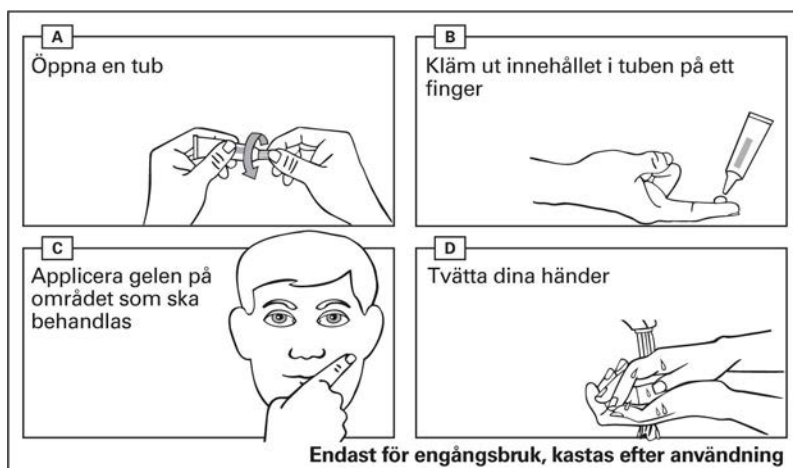
4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

gel
3 tuber

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk
Läs bipacksedeln före användning.
För utvärtes bruk

Trycks på insidan av kartongens lock



6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/796/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Picato 150 mcg/g

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL 500 mikrog/g GEL

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Picato 500 mikrogram/g gel
ingenoli mebutas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Ett gram innehåller 500 mikrogram ingenoli mebutas. Varje tub innehåller 235 mikrogram ingenoli mebutas i 0,47 g gel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Isopropylalkohol
Hydroxietylcellulosa
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Bensylalkohol
Renat vatten

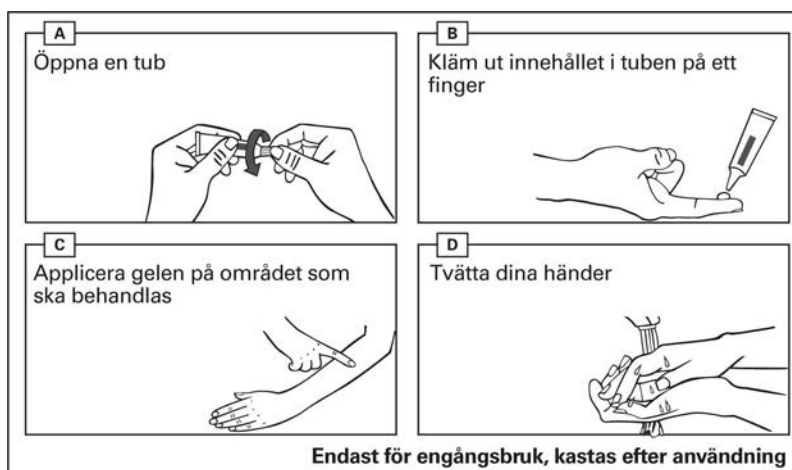
4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

gel
2 tuber

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk
Läs bipacksedeln före användning.
För utvärtes bruk

Trycks på insidan av kartongens lock



**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/796/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Picato 500 mcg/g

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TUB 150 mikrog/g GEL

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Picato 150 mikrog/g gel
ingenoli mebutas
För utvärtes bruk

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,47 g

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TUB 500 mikrog/g GEL

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Picato 500 mikrog/g gel
ingenoli mebutas
För utvärtes bruk

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,47 g

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Picato 150 mikrogram/gram gel ingenolmebutat (ingenoli mebutas)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Picato är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Picato
3. Hur du använder Picato
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Picato ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Picato är och vad det används för

Picato innehåller den aktiva substansen ingenolmebutat.

Detta läkemedel används för lokal (på huden) behandling av aktinisk keratos, även kallad solkeratos, hos vuxna. Aktiniska keratoser är sträva hudområden som återfinns hos människor som har utsatts för alltför mycket solljus under sin livstid. Picato 150 mikrogram/gram gel används för aktinisk keratos i ansikte och hårbotten

2. Vad du behöver veta innan du använder Picato

Använd inte Picato

- Om du är allergisk mot ingenolmebutat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

- Du ska undvika att få Picato i ögonen. Tvätta dina händer noggrant efter att du har applicerat gelen. Tvätta dina händer igen om du råkar röra området där du applicerade gelen. Var försiktig så att du inte överför gel från behandlingsområdet till dina ögon. Vid oavsiktlig kontakt, ta bort gelen genom att skölja med mycket vatten och kontakta sjukvården så snart som möjligt.
- Svälj inte detta läkemedel. Drick mycket vatten om du råkar svälja detta läkemedel och kontakta sjukvården.
- Låt huden läka från annan behandling eller kirurgi innan du använder detta läkemedel. Applicera inte Picato på öppna sår eller på skadad hud.
- Applicera inte detta läkemedel invärtes, till området runt ögonen, till insidan av örat eller på läpparna.
- Undvik solljus i möjligaste mån (inklusive sollampor och solarier).

- Var uppmärksam på eventuella nya fjällande röda fläckar, öppna sår, eller upphöjda eller vårtliknande utväxter inom behandlingsområdet. Om detta uppkommer, kontakta din läkare omedelbart.
- Detta läkemedel är avsett att behandla ett område på 25 cm² under tre dagar. Detta måste följas strikt.
- Applicera inte mer gel än vad din doktor har ordinerat.
- Du ska förvänta dig lokala hudreaktioner, som rodnad och svullnad, efter behandling med detta läkemedel (se sektion 4). Kontakta din läkare om dessa hudreaktioner blir allvarliga.

Barn och ungdomar

Aktinisk keratos drabbar inte barn, och detta läkemedel får inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Picato

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Om du tidigare har använt Picato eller andra liknande läkemedel ska du tala om det för din läkare innan du påbörjar behandlingen.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Undvik användning av Picato om du är gravid. Om du ammar ska du undvika fysisk kontakt mellan barnet och det behandlade området under 6 timmar efter applicering av detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen effekt på din förmåga att köra eller använda maskiner.

3. Hur du använder Picato

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

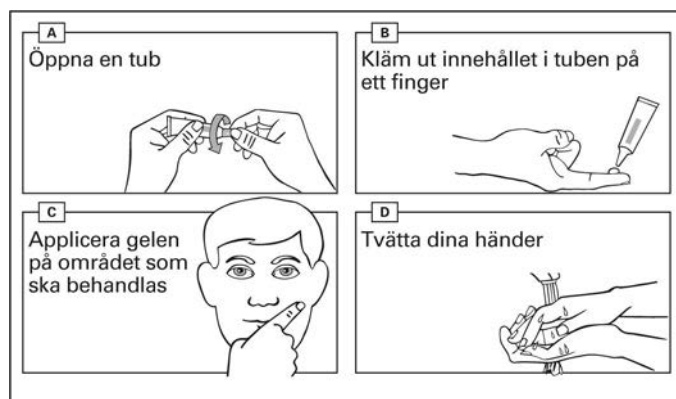
Om du har ordinerats två olika styrkor för behandling av två olika områden ska du se till att du använder ordinerad styrka på rätt område.

- Behandlingen vid aktinisk keratos i ansiktet och i hårbotten är en tub Picato 150 mikrogram/g gel (innehållande 70 mikrogram ingenolmebutat) dagligen under 3 dagar i följd.

Instruktioner för användning:

- Öppna en ny tub vid varje behandling. Ta av locket från tuben precis före användning.
- Kläm ut gelen från tuben på fingertoppen.
- Applicera innehållet i tuben på en 25 cm² (t.ex. 5 cm x 5 cm) stor yta.
- Gnid försiktigt in gelen på behandlingsområdet.
- Låt området torka i 15 minuter. Undvik att röra vid behandlingsområdet under 6 timmar efter applicering av ditt läkemedel.
- Tvätta dina händer med tvål och vatten direkt efter applicering av gelen, och även mellan appliceringarna på två olika områden om du ordinerats två olika styrkor.
- Applicera inte detta läkemedel direkt efter att du duschat eller mindre än 2 timmar före sänggående.
- Tvätta inte de områden du behandlat med gelen under minst 6 timmar efter applicering
- Rör inte det behandlade området själv och låt heller inte någon annan eller några husdjur röra behandlingsområdet under en period av 6 timmar efter applicering av gelen.
- Täck inte det behandlade området med luft eller vattentäta förband efter att du har applicerat detta läkemedel.

- Full effekt av Picato kan utvärderas ungefär 8 veckor efter behandling.



Om du använt för stor mängd Picato

Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du har använt mer Picato än du borde.

Om du har glömt använda Picato

Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du har glömt använda Picato.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Efter behandling med detta läkemedel är det troligt att huden där du har applicerat det blir röd, flagar och får skorpor. Dessa biverkningar förekommer oftast inom en dag efter användning av detta läkemedel. Biverkningarna kan bli svårare upp till en vecka efter det du slutat använda läkemedlet. Det blir vanligtvis bättre inom två veckor från det du påbörjade behandlingen.

Hudinfektioner i behandlingsområdet kan förekomma (det har rapporterats som en vanlig biverkan, som kan drabba upp till 1 av 10 personer, vid behandling av ansikte och hårbotten).

Svullnad vid applikationsstället är mycket vanligt (har rapporterats av fler än 1 av 10 patienter). Svullnad vid applikationsstället i ansiktet eller hårbotten kan dras till området runt ögonen

Om symtomen beskriva ovan intensifieras efter första veckan efter avslutad behandling, eller om det kommer var, kan du ha en infektion och ska kontakta din läkare eller apotekspersonal.

De vanligaste biverkningarna vid behandling av ansikte och hårbotten:

Mycket vanliga biverkningar på behandlingsområdet, kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer:

På det behandlade området:

- Delar av det yttre lagret av huden fräts bort (erosion)
- Blåsor (vesikler, pustler)
- Svullnad
- Flagning (exfoliering)
- Sårskorpor
- Rodnad pga vidgning av små blodkärl (erytem)
- Smärta (inkluderar sveda vid applikationsstället)

De vanligaste biverkningarna vid behandling av bål och extremiteter:

Mycket vanliga biverkningar på behandlingsområdet, kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer:

På det behandlade området:

- Delar av det yttre lagret av huden fräts bort (erosion)
- Blåsor (vesikler, pustler)
- Svullnad
- Flagning (exfoliering)
- Sårskorpor
- Rodnad pga vidgning av små blodkärl (erytem)

Andra möjliga biverkningar vid behandling av ansikte och hårbotten:

Vanliga biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer:

På det behandlade området:

- Klåda (pruritus)
- Irritation

Andra biverkningar:

- Svullnad i området runt ögat (periorbitalt ödem)
- Svullnad (ödem) av ögonlock
- Huvudvärk

Mindre vanliga biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer:

På det behandlade området:

- Stickningar eller domningar (parestesi)
- Öppna sår (ulcer)
- Sår som vätskar sig
- Förändring av hudfärg (pigmentförändring)

Andra biverkningar:

- Smärta i ögonen
- Allergisk reaktion som kan inkludera svullnad av munnen, tungan eller halsen
- Skada eller irritation av ögats yta (hornhinna, bindhinna) efter oavsiktlig exponering

Sällsynta biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer:

På det behandlade området:

- Ärrbildning

Andra möjliga biverkningar vid behandling av bål och extremiteter:

Vanliga biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer:

På det behandlade området:

- Klåda (pruritus)
- Irritation
- Smärta (inkluderar sveda vid applikationsstället)

Mindre vanliga biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer:

På det behandlade området:

- Stickningar eller domningar (parestesi)
- Öppna sår (ulcer)
- Förändring av hudfärg (pigmentförändring)
- Värme

Andra biverkningar:

- Allergisk reaktion som kan inkludera svullnad av munnen, tungan eller halsen
- Skada eller irritation av ögats yta (hornhinna, bindhinna) efter oavsiktlig exponering.

Sällsynta biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer:

På det behandlade området:

- Ärrbildning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Picato ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på tuben efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Endast för engångsbruk. Öppnade tuber ska ej återanvändas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ingenolmebutat. Ett gram gel innehåller 150 mikrogram. Varje tub innehåller 70 mikrog ingenolmebutat i 0,47 g gel.
- Övriga innehållsämnen är isopropylalkohol, hydroxietylcellulosa, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, bensylalkohol, renat vatten

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Picato 150 mikrogram/g gel är klar och färglös och varje förpackning innehåller 3 tuber med 0,47 g gel.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till patienten

Picato 500 mikrogram/gram gel ingenolmebutat (ingenoli mebutas)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Picato är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Picato
3. Hur du använder Picato
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Picato ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Picato är och vad det används för

Picato innehåller den aktiva substansen ingenolmebutat.

Detta läkemedel används för lokal (på huden) behandling av aktinisk keratos, även kallad solkeratos, hos vuxna. Aktiniska keratoser är sträva hudområden som återfinns hos människor som har utsatts för alltför mycket solljus under sin livstid. Picato 500 mikrogram/gram gel används för aktinisk keratos på kropp, armar, händer och ben.

2. Vad du behöver veta innan du använder Picato

Använd inte Picato

- Om du är allergisk mot ingenolmebutat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

- Du ska undvika att få Picato i ögonen. Tvätta dina händer noggrant efter att du har applicerat gelen. Tvätta dina händer igen om du råkar röra området där du applicerade gelen. Var försiktig så att du inte överför gel från behandlingsområdet till dina ögon. Vid oavsiktlig kontakt, ta bort gelen genom att skölja med mycket vatten och kontakta sjukvården så snart som möjligt.
- Svälj inte detta läkemedel. Drick mycket vatten om du råkar svälja detta läkemedel och kontakta sjukvården.
- Låt huden läka från annan behandling eller kirurgi innan du använder detta läkemedel. Applicera inte Picato på öppna sår eller på skadad hud.
- Applicera inte detta läkemedel invärtes, till området runt ögonen, till insidan av örat eller på läpparna.
- Undvik solljus i möjligaste mån (inklusive sollampor och solarier).

- Var uppmärksam på eventuella nya fjällande röda fläckar, öppna sår, eller upphöjda eller vårtliknande utväxter inom behandlingsområdet. Om detta uppkommer, kontakta din läkare omedelbart.
- Detta läkemedel är avsett att behandla ett område på 25 cm² under två dagar. Detta måste följas strikt.
- Applicera inte mer gel än vad din doktor har ordinerat.
- Du ska förvänta dig lokala hudreaktioner, som rodnad och svullnad efter behandling med detta läkemedel (se sektion 4). Kontakta din läkare om dessa hudreaktioner blir allvarliga.

Barn och ungdomar

Aktinisk keratos drabbar inte barn, och detta läkemedel får inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Picato

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Om du tidigare har använt Picato eller andra liknande läkemedel ska du tala om det för din läkare innan du påbörjar behandlingen.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Undvik användning av Picato om du är gravid. Om du ammar ska du undvika fysisk kontakt mellan barnet och det behandlade området under 6 timmar efter applicering av detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen effekt på din förmåga att köra eller använda maskiner.

3. Hur du använder Picato

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

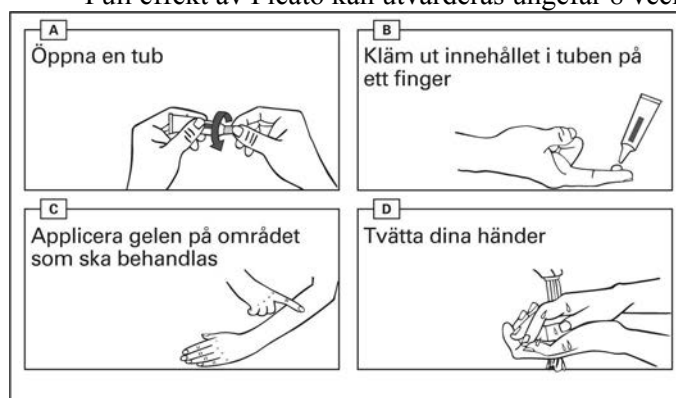
Om du har ordinerats två olika styrkor för behandling av två olika områden ska du se till att du använder ordinerad styrka på rätt område

- Behandlingen vid aktinisk keratos i på kroppen, armarna, händerna och benen är en tub Picato 500 mikrogram/g gel (innehållande 235 mikrogram ingenolmebutat) dagligen under 2 dagar i följd

Instruktioner för användning:

- Öppna en ny tub vid varje behandling. Ta av locket från tuben precis före användning.
- Kläm ut gelen från tuben på fingertoppen.
- Applicera innehållet i tuben på en 25 cm² (t.ex. 5 cm x 5 cm) stor yta.
- Gnid försiktigt in gelen på behandlingsområdet.
- Låt området torka i 15 minuter. Undvik att röra vid behandlingsområdet under 6 timmar efter applicering av ditt läkemedel.
- Tvätta dina händer med tvål och vatten direkt efter applicering av gelen, och även mellan appliceringarna på två olika områden om du ordinerats två olika styrkor. Om du behandlar dina händer bör du endast tvätta fingertoppen som du använde för att applicera gelen.
- Applicera inte detta läkemedel direkt efter att du duschat eller mindre än 2 timmar före sänggående.
- Tvätta inte de områden du behandlat med gelen under minst 6 timmar efter applicering
- Rör inte det behandlade området själv och låt heller inte någon annan eller några husdjur röra behandlingsområdet under en period av 6 timmar efter applicering av gelen.

- Täck inte det behandlade området med luft eller vattentäta förband efter att du har applicerat detta läkemedel.
- Full effekt av Picato kan utvärderas ungefär 8 veckor efter behandling.



Om du använt för stor mängd Picato

Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du har använt mer Picato än du borde.

Om du har glömt använda Picato

Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du har glömt använda Picato.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Efter behandling med detta läkemedel är det troligt att huden där du har applicerat det blir röd, flagar och får skorpor. Dessa biverkningar förekommer oftast inom en dag efter användning av detta läkemedel. Biverkningarna kan bli svårare upp till en vecka efter det du slutat använda läkemedlet. Det blir vanligtvis bättre inom fyra veckor från det du påbörjade behandlingen.

Hudinfektioner i behandlingsområdet kan förekomma (det har rapporterats som en vanlig biverkan, som kan drabba upp till 1 av 10 personer, vid behandling av ansikte och hårbotten).

Svullnad vid applikationsstället är mycket vanligt (har rapporterats av fler än 1 av 10 patienter). Svullnad vid applikationsstället i ansiktet eller hårbotten kan dras till området runt ögonen

Om symtomen beskriva ovan intensifieras efter första veckan efter avslutad behandling, eller om det kommer var, kan du ha en infektion och ska kontakta din läkare eller apotekspersonal.

De vanligaste biverkningarna vid behandling av ansikte och hårbotten:

Mycket vanliga biverkningar på behandlingsområdet, kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer:

På det behandlade området:

- Delar av det yttre lagret av huden fräts bort (erosion)
- Blåsor (vesikler, pustler)
- Svullnad
- Flagning (exfoliering)
- Sårskorpor
- Rodnad pga vidgning av små blodkärl (erytem)
- Smärta (inkluderar sveda vid applikationsstället)

De vanligaste biverkningarna vid behandling av bål och extremiteter:

Mycket vanliga biverkningar på behandlingsområdet, kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer:

På det behandlade området:

- Delar av det yttre lagret av huden fräts bort (erosion)
- Blåsor (vesikler, pustler)
- Svullnad
- Flagning (exfoliering)
- Sårskorpor
- Rodnad pga vidgning av små blodkärl (erytem)

Andra möjliga biverkningar vid behandling av ansikte och hårbotten:

Vanliga biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer:

På det behandlade området:

- Klåda (pruritus)
- Irritation

Andra biverkningar:

- Svullnad i området runt ögat (periorbitalt ödem)
- Svullnad (ödem) av ögonlock
- Huvudvärk

Mindre vanliga biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer:

På det behandlade området:

- Stickningar eller domningar (parestesi)
- Öppna sår (ulcer)
- Sår som vätskar sig
- Förändring av hudfärg (pigmentförändring)

Andra biverkningar:

- Smärta i ögonen
- Allergisk reaktion som kan inkludera svullnad av munnen, tungan eller halsen
- Skada eller irritation av ögats yta (hornhinna, bindhinna) efter oavsiktlig exponering

Sällsynta biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer:

På det behandlade området:

- Ärrbildning

Andra möjliga biverkningar vid behandling av bål och extremiteter:

Vanliga biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer:

På det behandlade området:

- Klåda (pruritus)
- Irritation
- Smärta (inkluderar sveda vid applikationsstället)

Mindre vanliga biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer:

På det behandlade området:

- Stickningar eller domningar (parestesi)
- Öppna sår (ulcer)
- Förändring av hudfärg (pigmentförändring)
- Värme

Andra biverkningar:

- Allergisk reaktion som kan inkludera svullnad av munnen, tungan eller halsen
- Skada eller irritation av ögats yta (hornhinna, bindhinna) efter oavsiktlig exponering.

Sällsynta biverkningar, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer:

På det behandlade området:

- Ärrbildning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Picato ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på tuben efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Endast för engångsbruk. Öppnade tuber ska ej återanvändas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ingenolmebutat. Ett gram gel innehåller 500 mikrogram. Varje tub innehåller 235 mikrogram ingenolmebutat i 0,47 g gel.
- Övriga innehållsämnen är isopropylalkohol, hydroxietylcellulosa, citronsyramonohydrat, natriumcitrat, bensylalkohol, renat vatten

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Picato 500 mikrogram/g gel är klar och färglös och varje förpackning innehåller 2 tuber med 0,47 g gel.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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.

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

Tηλ: +357 2537 1056

Tel: +46 40 3522 00

Latvija

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

United Kingdom

LEO Laboratories Ltd

Tel: +44 (0) 1844 347333

Denna bipacksedel ändrades senast .

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för ingenolmebutat är CHMP:s slutsatser följande:

I studie LP0105-1020, en dubbelblind, vehikel-kontrollerad studie på patienter med aktinisk keratos på bål och extremiteter, applicerades ingenolmebutat gel 600 mikrog/g en gång dagligen under 2, 3 eller 4 dagar på ett 250 cm² stort hudområde hos en grupp svårt solskadade patienter. 12 av 163 patienter i ingenolmebutat gruppen rapporterade 16 hudtumörer inom behandlingsområdet: 1 skivepitelcancer, 1 Bowens sjukdom och 14 keratoakantom efter central patologisk genomgång jämfört med 0 av 61 patienter i vehikelgruppen.

Dessutom, i eftermarknadsfasen, har totalt 42 spontanfall av skivepitelcancer rapporterats, inklusive 5 nya fall rapporterade under perioden för aktuell PSUR. 3 av de 5 nya fallen ansågs möjligen relaterade till behandlingen med Picato och tiden till debut var ganska kort (3 veckor till 4 månader). Därutöver rapporterades 3 fall av keratoakantom kumulativt inklusive 1 fall under perioden för aktuell PSUR.

Baserat på tillgängliga bevis, ansåg PRAC att en ny varning bör ingå i avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet” i produktresumén om risken för keratoakantom med en rekommendation till patienter att vara uppmärksamma på eventuella lesioner som utvecklas inom behandlingsområdet. Som redan konkluderats december 2016 som en del av LEG, ansåg PRAC också att avsnitt 5.1 ”Farmakodynamiska egenskaper” i produktresumén skulle uppdateras med information om den höga incidensen av keratoakantom som observerats i studie LP0105-1020.

Därför, med tanke på de data som presenterats i granskad PSUR ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel innehållande ingenolmebutat var berättigade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ingenolmebutat anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller ingenolmebutat är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.