

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Picato 150 mikrogram/gram gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gel.
Klar farveløs gel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Picato er indiceret til kutan behandling af ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Aktinisk keratose i ansigtet og hovedbunden hos voksne

En tube Picato 150 mikrog/g gel (indeholder 70 mikrog ingenolmebutat) skal én gang dagligt påføres det angrebne område 3 dage i træk.

Optimal terapeutisk virkning kan vurderes cirka 8 uger efter behandlingen.

Gentagen behandling med Picato kan gives, hvis en ufuldstændig respons viser sig ved en opfølgingsundersøgelse efter 8 uger, eller hvis ophelede læsioner fra denne undersøgelse forekommer igen ved senere undersøgelser.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for Picato i den pædiatriske population.

Ældre population

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.1).

Immunokompromitterede patienter

Kliniske data vedrørende behandling af immunokompromitterede patienter er ikke tilgængelig, men systemisk risiko er ikke forventet eftersom ingenolmebutat ikke absorberes systemisk.

Administration

Indholdet af en tube dækker et behandlingsområde på 25 cm² (fx 5 cm × 5 cm). Tuben er til engangsbrug og skal kasseres efter brug (se pkt. 6.6).

Gelen fra tuben skal trykkes ud på en fingerspids og spredes jævnt over hele behandlingsområdet, lad det tørre i 15 minutter. Indholdet af én tube bør anvendes til et behandlingsområde på 25 cm².

Til engangsbrug.

For behandling af halsen:

Hvis mere end halvdelen af behandlingsområdet er placeret på den øverste del af halsen, bør doseringen med Picato 150 mikrogram/g gel for ansigt og hovedbund anvendes. Hvis mere end halvdelen af behandlingsområdet er placeret på den nedre del af halsen, bør doseringen med Picato 500 mikrogram/g gel for krop og ekstremiteter anvendes.

Hvis et område i ansigtet eller hårbunden behandles samtidigt med et andet område på kroppen eller ekstremiteterne bør patienterne informeres om at sikre sig, at de anvender de korrekte styrker. Forsigtighed skal udvises, således at Picato 500 mikrogram/g gel ikke anvendes i ansigtet eller hårbunden, da dette kan forårsage en højere forekomst af lokal hudreaktion.

Patienterne skal instrueres i at vaske hænder umiddelbart efter påføring af Picato samt mellem topikale påføringer, hvis to forskellige områder kræver forskellige styrker. Hvis hænderne behandles, skal kun fingerspidsen, som anvendes til påføring af gelen, vaskes. Undgå at vaske eller røre det behandlede område i en periode på 6 timer efter påføring af Picato. Efter denne periode, kan behandlingsområdet vaskes med mild sæbe og vand.

Picato bør ikke påføres umiddelbart efter at have taget et brusebad eller mindre end 2 timer før sengetid.

Det behandlede område må ikke dækkes med okklusionsbandage efter Picato påføring.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Øjeneksponering

Kontakt med øjnene kan forårsage kemisk konjunktivitis og hornhindeforbrændinger. Patienter bør vaske hænderne grundigt efter påføring af gelen og efter enhver kontakt med det behandlede område, for at undgå utilsigtet overførsel af gelen til øjnene. Ved eksponering ved et uheld, skal øjnene straks skylles med store mængder vand, og patienten skal søge lægehjælp så hurtigt som muligt. Øjenlidelser såsom øjensmerter, øjenlågsødem og periorbital ødem bør forventes efter eksponering ved et uheld med Picato (se pkt. 4.8).

Indtagelse

Picato må ikke indtages. Ved indtagelse ved et uheld, skal patienten drikke rigeligt med vand og søge lægehjælp.

Alment

Picato bør ikke anvendes, før huden er helet efter tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling og må ikke påføres i åbne sår eller på skadet hud hvor hudbarrieren er ødelagt.

Picato skal ikke anvendes i nærheden af øjnene, på indersiden af næseborene, på indersiden af ørerne eller på læberne.

Lokale hudreaktioner

Lokale hudreaktioner såsom erytem, afskalning og skorpedannelse bør forventes at opstå efter kutan anvendelse af Picato (se pkt. 4.8). Lokale hudreaktioner er forbigående og forekommer typisk inden for 1 døgn fra behandlingens start og toppe i intensitet op til 1 uge efter afsluttet behandling. Lokale hudreaktioner forsvinder typisk inden for 2 uger efter behandlingens start ved behandling af områder i ansigtet og hovedbund, og inden for 4 uger efter behandlingens start ved behandling af områder på krop og ekstremiteter. Det er ikke muligt at vurdere behandlingens effekt før ophelning af lokale hudreaktioner.

Soleksponering

Undersøgelser er udført for at vurdere virkningerne af UV-bestråling af huden efter enkelt og gentagen påføring af ingenolmebutat gel, 100 mikrog/g. Ingenolmebutat gel udviste ikke nogen risiko for fotoirritation eller fotoallergiske reaktioner. Men på grund af sygdommens art, bør overdreven udsættelse for sollys (herunder sollamper og solarier) undgås eller minimeres.

Keratoakantom, basalcellekarcinom, Bowens sygdom og planocellulært karcinom

Fra et klinisk studie udført efter godkendelse (se pkt. 5.1) og efter markedsføring er der afrapporteret keratoakantom, basalcellekarcinom, Bowens sygdom og planocellulært karcinom påvist indenfor behandlingsområdet uger til måneder efter brug af ingenolmebutat gel. Ingenolmebutat bør anvendes med forsigtighed hos patienter med hudkræft i anamnesen. Sundhedspersonale skal rådgive patienter om at overvåge udvikling af læsioner indenfor behandlingsområdet og søge lægefaglig bistand med det samme hvis en læsion opstår.

Behandling af aktiniske keratoser

Ved klinisk atypiske aktiniske keratose læsioner eller ved mistanke om malignitet skal biopsi foretages for at bestemme ret behandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Interaktion med systemisk absorberede lægemidler anses for usandsynlig, eftersom Picato ikke absorberes systemisk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af ingenolmebutat til gravide kvinder. Dyreforsøg viste svag embryoføtal toksicitet (se pkt. 5.3). Risici for mennesker, der får kutan behandling med ingenolmebutat betragtes som usandsynlig, da Picato ikke absorberes systemisk. For en sikkerheds skyld bør Picato undgås under graviditeten.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling, da Picato ikke absorberes systemisk. Den ammende skal informeres om, at fysisk kontakt mellem barnet og det behandlede område skal undgås i en periode på 6 timer efter påføring af Picato.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er udført med ingenolmebutat

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Picato påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er lokale hudreaktioner herunder erytem, afskalning, skorpedannelse, hævelse, blæredannelse/pustulation og erosion/ulceration på administrationsstedet for ingenolmebutat gel, se tabel 1 for MedDRA termer. Efter påføring af ingenolmebutat oplevede de fleste patienter (>95%) én eller flere lokale hudreaktion(er). Infektion på påføringsstedet er blevet rapporteret ved behandling af ansigt og hovedbund.

Tabel med oversigt over bivirkninger

Tabel 1 viser 499 patienter med aktinisk keratose behandlet med Picato 150 mikrog/g eller 500 mikrog/g i fire vehikelkontrollerede fase 3 studier med ialt 1002 patienter samt indberetninger efter markedsføringen. Patienterne blev behandlet på et område på 25 cm² med Picato ved koncentrationer på 150 mikrog/g eller 500 mikrog/g eller vehikel én gang dagligt i henholdsvis 3 eller 2 på hinanden følgende dage.

Nedenstående tabel viser bivirkninger efter MedDRA Systemorganklasse og anatomisk lokalitet.

Frekvenserne er defineret i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger i henhold til MedDRA Systemorganklasser		
	Frekvens	
Systemorganklasser	Ansigt og hovedbund	Krop og ekstremiteter
Infektioner og parasitære sygdomme		
Pustler på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Infektion på påføringsstedet	Almindelig	
Immunsystemet		
Overfølsomhed (herunder angioødem)	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		
Hovedpine	Almindelig	
Øjne*		
Øjenlågsødem	Almindelig	
Periorbitalødem	Almindelig	
Kemisk konjunktivitis, hornhindeforbrænding**	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Øjensmerte	Ikke almindelig	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Erosion på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Vesikler på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Hævelse på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Peeling på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Skorpedannelse på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Erytem på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Smerter på påføringsstedet***	Meget almindelig	Almindelig
Pruritus på påføringsstedet	Almindelig	Almindelig

Irritation på påføringsstedet	Almindelig	Almindelig
Sekretion på påføringsstedet	Ikke almindelig	
Paræstesi på påføringsstedet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ulcus på påføringsstedet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ændring i pigmentering på påføringsstedet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Varme på påføringsstedet		Ikke almindelig
Ardannelse på påføringsstedet	Sjælden	Sjælden

*: Hævelse på påføringsstedet i ansigt eller hovedbund kan trække ud til øjenområdet

**: Utsigtet eksponering af øjet: Post-marketing rapporter om kemisk konjunktivitis og hornhindeforbrændinger i forbindelse med utsigtet eksponering af øjet er modtaget (se pkt. 4.2 og 4.4 for forebyggelse af eksponering af øjet)

***: Herunder brændende fornemmelse på påføringsstedet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hyppigheden af lokale hudreaktioner, som forekom med en hyppighed >1% både i henholdsvis ansigt/hovedbund og på krop/ekstremiteter er: erytem på påføringsstedet (94% og 92%), afskalning på påføringsstedet (85% og 90%), skorpedannelse på påføringsstedet (80% og 74%), hævelse på påføringsstedet (79% og 64%), vesikler på påføringsstedet (13% og 20%), pustler på påføringsstedet (43% og 23%) og erosion på påføringsstedet (31% og 25%).

Alvorlige lokale hudreaktioner forekom med en hyppighed på 29% i ansigt og hovedbund og med en hyppighed på 17% på krop og ekstremiteter. Hyppigheden af alvorlige lokale hudreaktioner som forekom med en hyppighed >1% både i henholdsvis ansigt/hovedbund og på krop/ekstremiteter er: erytem på påføringsstedet (24% og 15%), afskalning på påføringsstedet (9% og 8%), skorpedannelse på påføringsstedet (6% og 4%), hævelse på påføringsstedet (5% og 3%), pustler på påføringsstedet (5% og 1%).

Langtidsopfølgning

I alt 198 patienter med total heling på dag 57 (184 behandlet med Picato og 14 behandlet med vehikel) blev fulgt i yderligere 12 måneder. I et andet studie, hvor 329 patienter indledningsvist blev behandlet med kryoterapi i ansigtet/hovedbunden, randomiseredes disse efter tre uger til enten Picato 150 mikrog/g (n=158) eller vehikel (n=150) i 3 dage i det samme område. 149 af patienterne i Picato-gruppen og 140 i vehikel-gruppen blev fulgt i 12 måneder. I et senere studie blev 450 patienter initialt behandlet med Picato 150 mikrog/g; af disse blev 134 randomiseret til 2. behandling med Picato 150 mikrog/g, og der var opfølgning af patienterne i op til 12 måneder efter den første behandling. Resultaterne ændrede ikke sikkerhedsprofilen for Picato (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med Picato kan resultere i en øget forekomst af lokale hudreaktioner. Behandling af overdosis bør bestå af behandling af kliniske symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibiotika og kemoterapeutika til udvortes brug, andre kemoterapeutika, ATC-kode: D06BX02

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen af ingenolmebutat ved aktinisk keratose er endnu ikke fuldt karakteriseret. *In vivo*- og *in vitro* modeller har vist en dobbelt virkningsmekanisme for virkningerne af ingenolmebutat: 1) induktion af lokal læsions-celledød og 2) fremme en inflammatorisk respons kendetegnet ved lokal produktion af proinflammatoriske cytokiner og chemokiner og infiltrering med immunkompetente celler.

Farmakodynamisk virkning

Data fra to kliniske studier på biologisk effekt af ingenolmebutat har vist, at kutan administration inducerer epidermal nekrose med udtalt inflammatorisk reaktion i både epidermis og den øvre dermis af den behandlede hud, domineret af infiltrerende T-celler, neutrofile og makrofager. Nekrose i dermis blev sjældent observeret.

Genekspressionsprofiler af hudbiopsier fra det behandlede område er forenelige med inflammatorisk reaktion og sårhelning, hvilket stemmer overens med histologifund.

Ikke-invasiv undersøgelse af behandlet hud med reflektionskonfokalmikroskopi har vist at hudforandringer induceret af ingenolmebutat var reversible, med næsten komplet normalisering af alle målte parametre på dag 57 efter behandling, hvilket støttes af kliniske resultater og studier på dyr.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning og sikkerheden af Picato 150 mikrog/g, administreret i ansigtet eller hovedbunden i 3 på hinanden følgende dage blev undersøgt i to dobbelt-blind, vehikelkontrollerede kliniske studier med 547 voksne patienter. Ligeledes blev virkning og sikkerheden af Picato 500 mikrog/g, administreret på krop og ekstremiteter i 2 på hinanden følgende dage undersøgt i to dobbelt-blind, vehikelkontrollerede kliniske studier med 458 voksne patienter. Patienterne fortsatte i studierne, i en 8-ugers opfølgningsperiode, med kliniske observationer og sikkerhedsovervågning. Virkning, målt som total og delvis heling, såvel som median procent reduktion blev vurderet på dag 57 (se tabel 2).

Patienterne havde 4 til 8 klinisk typiske, synlige, diskrete, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske, aktinisk keratose-læsioner inden for et sammenhængende behandlingsområde (25 cm²) i ansigtet eller hovedbunden eller på kroppen eller ekstremiteter. På hver planlagt dosisdag i undersøgelsen blev gelen påført på hele behandlingsområdet.

Compliance var høj, idet 98% af patienterne fuldførte studierne.

Forsøgspersonerne varierede i alder fra 34 til 89 år (gennemsnit 64 og 66 år, henholdsvis for de to styrker) og 94% havde Fitzpatrick hudtype I, II eller III.

På dag 57 havde patienter behandlet med Picato højere total og delvis heling end patienter behandlet med vehikel-gel ($p < 0,001$). Median procent reduktion i aktinisk keratose-læsioner var højere i gruppen behandlet med ingenolmebutat i forhold til vehikel-gruppen (se tabel 2).

Tabel 2 Patienter med total og delvis heling og læsionsreduktion i median procent (%) ved aktinisk keratose

	Ansigt og hovedbund		Krop og ekstremiteter	
	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikel (n=270)	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikel (n=232)
Total heling ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Delvis heling ^b ($\geq 75\%$)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Reduktion ^c	83%	0%	75%	0%

^a Total heling defineret som andelen af patienter uden klinisk synlige aktinisk keratose-læsioner i behandlingsområdet.

^b Delvis heling defineret som andelen af patienter hvor 75% eller mere af antallet aktinisk keratose-læsioner fra *baseline* blev fjernet.

^c Median procent (%) reduktion af aktinisk keratose-læsioner i forhold til *baseline*.

^d $p < 0.001$; sammenlignet med vehikel ved logistisk regression med behandling, studie og anatomisk placering.

Virkningsgraden varierede mellem de individuelle anatomiske lokaliteter. Inden for hver lokalitet var total og delvis heling højere i gruppen behandlet med ingenolmebutat sammenlignet med vehikel-gruppen (se tabel 3 og 4)

Tabel 3 Antal og procent (95% CI) af patienter, som opnår total og delvis heling på dag 57 ved anatomisk lokalitet ansigt og hovedbund

	Total heling		Delvis heling ($\geq 75\%$)	
	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikel (n=270)	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikel (n=270)
Ansigt	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Hovedbund	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabel 4 Antal og procent (95% CI) af patienter som opnår total og delvis heling på dag 57 ved anatomisk lokalitet krop og ekstremiteter

	Total heling		Delvis heling ($\geq 75\%$)	
	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%)
Håndryg	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%)
Andet ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^a Andet inkluderer skulder, ryg, ben.

Sikkerhed ved behandling med Picato 150 mikrog/g i 3 dage eller Picato 500 mikrog/g i 2 dage, blev vurderet frem til dag 57, hovedparten af rapporterede bivirkninger og lokale hudreaktioner var mild til moderat i intensitet og alle forsvandt uden følgevirkning.

Statistisk signifikante forskelle i patientrapporterede resultater blev observeret til fordel for patienter, der fik Picato i forhold til dem, der modtog vehikelgel. Højere gennemsnitlig patient-almen-tilfredshedsscore, hvilket indikerer en højere grad af den samlede tilfredshed, blev set i ingenolmebutat-grupper i forhold til vehikelgrupper ($p < 0,001$) målt ved Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM).

Langtidsvirkning

Tre prospektive, observationelle langtids-1-års-opfølgingsstudier blev gennemført for at evaluere vedvarende effekt ved genkomst af aktiniske keratose læsioner i behandlings området, og sikkerhed hos patienter, der havde fået behandling med Picato. En undersøgelse omfattede patienter behandlet med Picato 150 mikrog/g i ansigt eller hovedbund i 3 dage og to studier inkluderede patienter

behandlet med Picato 500 mikrog/g på krop eller ekstremiteter i 2 dage. Kun de patienter, som opnåede fuldstændig heling i det behandlede område ved udgangen af fase-3 studierne (dag 57), var berettiget til langtidsopfølgning. Patienterne blev fulgt hver 3. måned i 12 måneder (se tabel 5).

Tabel 5 Recidiv forekomst af aktinisk keratose læsioner

	Picato 150 mikrog/g gel Ansigt og hovedbund (n=108)	Picato 500 mikrog/g gel Krop og ekstremiteter (n=76^c)
Recidivrate 12 måneder KM-estimat (95% CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Læsions baseret recidivrate 12 måneder Gennemsnit (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

^a Recidivrate er Kaplan-Meier (KM) estimatet på studiedagen udtrykt i procent (95% CI). Recidiv er defineret som identificering af aktinisk keratose-læsion i det tidligere behandlede område hos patienter som opnåede total heling på dag 57 i forudgående fase-3 studier.

^b Læsions-baseret recidivrate for hver patient er defineret som forholdet mellem antallet af aktinisk keratose-læsioner ved 12 måneder og antallet af læsioner ved *baseline* i forudgående fase-3 studier.

^c Heraf, var 38 patienter tidligere behandlet i en vehikelkontrolleret fase-3 studie og 38 patienter tidligere behandlet i en ukontrolleret fase-3 studie.

Risiko for progression til pladecellekræft

Ved udgangen af undersøgelsen (dag 57) rapporteredes samme hyppighed af planocellulær karcinom (SCC) i behandlingsområdet hos patienter behandlet med ingenolmebutat-gel (0,3%, 3 af 1165 patienter) og vehikel-behandlede patienter (0,3%, 2 af 632 patienter) i de kliniske studier af ingenolmebutat-gel i aktinisk keratose.

I tre prospektive, observationelle langtids-1-års-opfølgningsstudier blev SCC ikke rapporteret i behandlingsområdet (0 ud af 184 patienter, der tidligere er behandlet med ingenolmebutat-gel)

Erfaring med mere end én behandling

I et dobbelt-blindt, vehikelkontrolleret studie blev op til 2 behandlinger med Picato 150 mikrogram/g givet til 450 patienter med 4-8 AK'er i et 25 cm² behandlingsområde i ansigtet eller i hovedbunden. Patienter, hvor første behandling ikke medførte fuldstændig heling af alle AK'er i området efter 8 uger, blev randomiseret til endnu en behandling med Picato eller med vehikel. Patienter, hvor første behandling førte til fuldstændig heling, blev vurderet efter 26 og 44 uger og randomiseret til 2. behandling, hvis de havde tilbagefald i området. Effektiviteten blev vurderet hos alle patienter 8 uger efter randomiseringen. Den første behandling, givet åbent, resulterede i en rate for fuldstændig heling på 62% (277/450). Resultatet af den randomiserede og blindede 2. behandling er præsenteret i tabel 6.

Tabel 6 Fuldstændig heling^a af området 8 uger efter randomisering og ved måned 12

	Behandlingsområde genstridig^c		Behandlingsområde gentagen^d	
	Picato 150 mcg/g gel (n= 92)	Vehikel (n=49)	Picato 150 mcg/g gel (n=42)	Vehikel (n=20)
8 uger efter 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 Rate for fuldstændig heling er defineret som andelen af patienter med ingen (nul) synlige aktinisk keratose læsioner i behandlingsområdet.

^b Cochran-Mantel-Haenszel test af Picato gel 150 mikrog/g sammenlignet med vehikel justeret for anatomisk placering (ansigt/hovedbund) og land.

^c Patienter, hvor første behandling ikke førte til fuldstændig heling af alle AK'er i behandlingsområdet.

^d Patienter, hvor første behandling førte til fuldstændig heling, men som havde tilbagefald i behandlingsområdet i enten uge 26 eller 44.
--

Actinisk keratose i ansigt og hovedbund, sekventiel anvendelse efter kryoterapi

I et to-arms studie blev 329 voksne patienter med AK i ansigtet eller i hovedbunden randomiseret til behandling med Picato gel, 150 mikrog/g, eller vehikel 3 uger efter kryoterapi af alle synlige læsioner i behandlingsområdet. Studiet omfattede patienter med 4 til 8 klinisk typiske, synlige, afgrænsede ikke-hypertrofiske og ikke-hyperkeratotiske AK-læsioner indenfor et sammenhængende behandlingsområde på 25 cm².

11 uger efter *baseline*, hvilket er 8 uger efter påføring af Picato gel eller vehikel, var raten for fuldstændig heling 61% for patienter randomiseret til Picato gel og 49% for patienter randomiseret til vehikel. Ved 12 måneder var raten for fuldstændig heling i disse grupper henholdsvis 31% og 19%. Den procentvise reduktion i antal AK var 83% ved 11 uger og 57% ved 12 måneder i Picato-gruppen og 78% ved 11 uger og 42% ved 12 måneder i vehikel-gruppen. Det gennemsnitlige antal AK i Picato-gruppen var 5,7 ved *baseline*, 0,8 ved 11 uger og 0,9 ved 12 måneder mod 5,8, 1,0 og 1,2 i vehikel-gruppen på disse tidspunkter. Sikkerhedsresultaterne fra studiet var sammenlignelige med sikkerhedsprofilen af Picato gel, 150 mikrog/g, som monoterapi.

Erfaring med behandling af et større område

I et dobbelt-blindt, vehikelkontrolleret studie måltes systemisk eksponering. Picato 500 mikrog/g, fra 4 tuber blev påført dagligt i 2 dage i træk på et 100 cm² sammenhængende behandlingsområde. Resultatet viste ingen systemisk absorption. Picato 500 mikrog/g var veltolereret, når det påførtes et sammenhængende behandlingsområde på 100 cm² på krop og ekstremiteter.

I et dobbelt-blindt, vehikelkontrolleret studie i patienter med AK på krop og ekstremiteter, blev forsøgsmedicin indeholdende ingenolmebutat-gel, 600 mikrog/g påført én gang dagligt i 2, 3, eller 4 dage på et hudområde på 250 cm². Studiet inkluderede en stor gruppe patienter med svære solskader. 12/163 patienter behandlet med forsøgsmedicin indeholdende ingenolmebutat rapporterede 16 hudtumorhændelser indenfor behandlingsområdet (1 SCC, 1 Bowens sygdom og 14 keratoakantom efter central patologisk gennemgang) sammenlignet med 0/61 i vehikelgruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Picato i alle undergrupper af den pædiatriske population med aktinisk keratose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Ældre patienter

Af de 1165 patienter behandlet med Picato i de kliniske studier med ingenolmebutat-gel i aktinisk keratose, var 656 patienter (56%) 65 år eller ældre, mens 241 patienter (21%) var 75 år eller ældre. Ingen generelle forskelle i sikkerhed eller effekt blev observeret mellem yngre og ældre patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den systemiske farmakokinetiske profil af ingenolmebutat og dets metabolitter er ikke blevet karakteriseret i mennesker på grund af fraværet af målbare blodkoncentrationer efter kutan administration.

Absorption

Ingen systemisk absorption blev påvist (nedre detektionsgrænse 0,1 ng/ml) ved Picato 500 mikrog/g fra 4 tuber påført på den dorsale underarm på et område på 100 cm² i aktinisk keratose patienter dagligt i 2 dage.

In vitro data viser, at ingenolmebutat ikke hæmmer eller inducerer human cytokrom P450 isoformer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

De prækliniske sikkerhedsundersøgelser viser, at kutan administration af ingenolmebutat-gel er veltolereret med reversibel hudirritation og en ubetydelig risiko for systemisk toksicitet under de anbefalede betingelser for anvendelse.

Hos rotter blev ingenolmebutat ikke forbundet med føtale udviklingsmæssige virkninger ved i.v.-doser op til 5 mikrog/kg/dag (30 mikrog/m²/dag). Hos kaniner var der ingen større abnormiteter. Mindre føtale abnormiteter eller varianter blev observeret i fostre af behandlede hunkaniner ved doser på 1 mikrog/kg/dag (12 mikrog/m²/dag).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Isopropylalkohol
Hydroxyethylcellulose
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Benzylalkohol
Vand, rensat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C-8°C)
Tuberne skal kasseres efter at have været åbnet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Enkeltdosistuber af laminat med indre lag af hård polyethylen (HDPE) og aluminium i barriere laget. Hætter af HDPE.

Picato 150 mikrog/g gel findes i æsker med 3 tuber á 0,47 g gel.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road

Crumlin, Dublin 12
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/796/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. november 2012

Dato for seneste fornyelse: 13. juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Picato 500 mikrogram/gram gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gel.

Klar farveløs gel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Picato er indiceret til kutan behandling af ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Aktinisk keratose på kroppen og ekstremiteter hos voksne

Én tube Picato 500 mikrog/g gel (indeholder 235 mikrog ingenolmebutat) skal én gang dagligt påføres det angrebne område 2 dage i træk.

Optimal terapeutisk virkning kan vurderes cirka 8 uger efter behandlingen.

Gentagen behandling med Picato kan gives, hvis en ufuldstændig respons viser sig ved en opfølgingsundersøgelse efter 8 uger, eller hvis ophelede læsioner fra denne undersøgelse forekommer igen ved senere undersøgelser.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for Picato i den pædiatriske population.

Ældre population

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.1).

Immunokompromitterede patienter

Kliniske data vedrørende behandling af immunokompromitterede patienter er ikke tilgængelig, men systemisk risiko er ikke forventet eftersom ingenolmebutat ikke absorberes systemisk.

Administration

Indholdet af en tube dækker et behandlingsområde på 25 cm² (fx 5 cm × 5 cm). Tuben er til engangsbrug og skal kasseres efter brug (se pkt. 6.6).

Gelen fra tuben skal trykkes ud på en fingerspids og spredes jævnt over hele behandlingsområdet, lad det tørre i 15 minutter. Indholdet af én tube bør anvendes til et behandlingsområde på 25 cm².

Til engangsbrug.

For behandling af halsen:

Hvis mere end halvdelen af behandlingsområdet er placeret på den øverste del af halsen, bør doseringen med Picato 150 mikrogram/g gel for ansigt og hovedbund anvendes. Hvis mere end halvdelen af behandlingsområdet er placeret på den nedre del af halsen, bør doseringen med Picato 500 mikrogram/g gel for krop og ekstremiteter anvendes.

Hvis et område i ansigtet eller hårbunden behandles samtidigt med et andet område på kroppen eller ekstremiteterne bør patienterne informeres om at sikre sig, at de anvender de korrekte styrker. Forsigtighed skal udvises, således at Picato 500 mikrogram/g gel ikke anvendes i ansigtet eller hårbunden, da dette kan forårsage en højere forekomst af lokal hudreaktion.

Patienterne skal instrueres i at vaske hænder umiddelbart efter påføring af Picato samt mellem topikale påføringer, hvis to forskellige områder kræver forskellige styrker. Hvis hænderne behandles, skal kun fingerspidsen, som anvendes til påføring af gelen, vaskes. Undgå at vaske eller røre det behandlede område i en periode på 6 timer efter påføring af Picato. Efter denne periode, kan behandlingsområdet vaskes med mild sæbe og vand.

Picato bør ikke påføres umiddelbart efter at have taget et brusebad eller mindre end 2 timer før sengetid.

Det behandlede område må ikke dækkes med okklusionsbandage efter Picato påføring.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Øjeneksponering

Kontakt med øjnene kan forårsage kemisk konjunktivitis og hornhindeforbrændinger. Patienter bør vaske hænderne grundigt efter påføring af gelen og efter enhver kontakt med det behandlede område, for at undgå utilsigtet overførsel af gelen til øjnene. Ved eksponering ved et uheld, skal øjnene straks skylles med store mængder vand, og patienten skal søge lægehjælp så hurtigt som muligt. Øjenlidelser såsom øjensmerter, øjenlågsødem og periorbital ødem bør forventes efter eksponering ved et uheld med Picato (se pkt. 4.8).

Indtagelse

Picato må ikke indtages. Ved indtagelse ved et uheld, skal patienten drikke rigeligt med vand og søge lægehjælp.

Alment

Picato bør ikke anvendes, før huden er helet efter tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling og må ikke påføres i åbne sår eller på skadet hud hvor hudbarrieren er ødelagt.

Picato skal ikke anvendes i nærheden af øjnene, på indersiden af næseborene, på indersiden af ørerne eller på læberne.

Lokale hudreaktioner

Lokale hudreaktioner såsom erytem, afskalning og skorpedannelse bør forventes at opstå efter kutan anvendelse af Picato (se pkt. 4.8). Lokale hudreaktioner er forbigående og forekommer typisk inden for 1 døgn fra behandlingens start og toppe i intensitet op til 1 uge efter afsluttet behandling. Lokale hudreaktioner forsvinder typisk inden for 2 uger efter behandlingens start ved behandling af områder i ansigtet og hovedbund, og inden for 4 uger efter behandlingens start ved behandling af områder på krop og ekstremiteter. Det er ikke muligt at vurdere behandlingens effekt før ophelning af lokale hudreaktioner.

Soleksponering

Undersøgelser er udført for at vurdere virkningerne af UV-bestråling af huden efter enkelt og gentagen påføring af ingenolmebutat gel, 100 mikrog/g. Ingenolmebutat gel udviste ikke nogen risiko for fotoirritation eller fotoallergiske reaktioner. Men på grund af sygdommens art, bør overdreven udsættelse for sollys (herunder sollamper og solarier) undgås eller minimeres.

Keratoakantom, basalcellekarcinom, Bowens sygdom og planocellulært karcinom

Fra et klinisk studie udført efter godkendelse (se pkt. 5.1) og efter markedsføring er der afrapporteret keratoakantom, basalcellekarcinom, Bowens sygdom og planocellulært karcinom påvist indenfor behandlingsområdet uger til måneder efter brug af ingenolmebutat gel. Ingenolmebutat bør anvendes med forsigtighed hos patienter med hudkræft i anamnesen. Sundhedspersonale skal rådgive patienter om at overvåge udvikling af læsioner indenfor behandlingsområdet og søge lægefaglig bistand med det samme hvis en læsion opstår.

Behandling af aktiniske keratoser

Ved klinisk atypiske aktiniske keratose læsioner eller ved mistanke om malignitet skal biopsi foretages for at bestemme ret behandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Interaktion med systemisk absorberede lægemidler anses for usandsynlig, eftersom Picato ikke absorberes systemisk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af ingenolmebutat til gravide kvinder. Dyreforsøg viste svag embryoføtal toksicitet (se pkt. 5.3). Risici for mennesker, der får kutan behandling med ingenolmebutat betragtes som usandsynlig, da Picato ikke absorberes systemisk. For en sikkerheds skyld bør Picato undgås under graviditeten.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling, da Picato ikke absorberes systemisk. Den ammende skal informeres om, at fysisk kontakt mellem barnet og det behandlede område skal undgås i en periode på 6 timer efter påføring af Picato.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er udført med ingenolmebutat

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Picato påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er lokale hudreaktioner herunder erytem, afskalning, skorpedannelse, hævelse, blæredannelse/pustulation og erosion/ulceration på administrationsstedet for ingenolmebutat gel, se tabel 1 for MedDRA termer. Efter påføring af ingenolmebutat oplevede de fleste patienter (>95%) én eller flere lokale hudreaktion(er). Infektion på påføringsstedet er blevet rapporteret ved behandling af ansigt og hovedbund.

Tabel med oversigt over bivirkninger

Tabel 1 viser 499 patienter med aktinisk keratose behandlet med Picato 150 mikrog/g eller 500 mikrog/g i fire vehikelkontrollerede fase 3 studier med ialt 1002 patienter samt indberetninger efter markedsføringen. Patienterne blev behandlet på et område på 25 cm² med Picato ved koncentrationer på 150 mikrog/g eller 500 mikrog/g eller vehikel én gang dagligt i henholdsvis 3 eller 2 på hinanden følgende dage.

Nedenstående tabel viser bivirkninger efter MedDRA Systemorganklasse og anatomisk lokalitet.

Frekvenserne er defineret i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger i henhold til MedRA Sytemorganklasser		
	Frekvens	
Systemorganklasser	Ansigt og hovedbund	Krop og ekstremiteter
Infektioner og parasitære sygdomme		
Pustler på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Infektion på påføringsstedet	Almindelig	
Immunsystemet		
Overfølsomhed (herunder angioødem)	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		
Hovedpine	Almindelig	
Øjne*		
Øjenlågsødem	Almindelig	
Periorbitalødem	Almindelig	
Kemisk konjunktivitis, hornhindeforbrænding**	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Øjensmerte	Ikke almindelig	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Erosion på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Vesikler på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Hævelse på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Peeling på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Skorpedannelse på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Erytem på påføringsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig
Smerter på påføringsstedet***	Meget almindelig	Almindelig
Pruritus på påføringsstedet	Almindelig	Almindelig

Irritation på påføringsstedet	Almindelig	Almindelig
Sekretion på påføringsstedet	Ikke almindelig	
Paræstesi på påføringsstedet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ulcus på påføringsstedet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ændring i pigmentering på påføringsstedet	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Varme på påføringsstedet		Ikke almindelig
Ardannelse på påføringsstedet	Sjælden	Sjælden

*: Hævelse på påføringsstedet i ansigt eller hovedbund kan trække ud til øjenområdet

** : Utilsigtet eksponering af øjet: Post-marketing rapporter om kemisk konjunktivitis og hornhindeforbrændinger i forbindelse med utilsigtet eksponering af øjet er modtaget (se pkt. 4.2 og 4.4 for forebyggelse af eksponering af øjet)

***: Herunder brændende fornemmelse på påføringsstedet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hyppigheden af lokale hudreaktioner, som forekom med en hyppighed >1% både i henholdsvis ansigt/hovedbund og på krop/ekstremiteter er: erytem på påføringsstedet (94% og 92%), afskalning på påføringsstedet (85% og 90%), skorpedannelse på påføringsstedet (80% og 74%), hævelse på påføringsstedet (79% og 64%), vesikler på påføringsstedet (13% og 20%), pustler på påføringsstedet (43% og 23%) og erosion på påføringsstedet (31% og 25%).

Alvorlige lokale hudreaktioner forekom med en hyppighed på 29% i ansigt og hovedbund og med en hyppighed på 17% på krop og ekstremiteter. Hyppigheden af alvorlige lokale hudreaktioner som forekom med en hyppighed >1% både i henholdsvis ansigt/hovedbund og på krop/ekstremiteter er: erytem på påføringsstedet (24% og 15%), afskalning på påføringsstedet (9% og 8%), skorpedannelse på påføringsstedet (6% og 4%), hævelse på påføringsstedet (5% og 3%), pustler på påføringsstedet (5% og 1%).

Langtidsopfølgning

I alt 198 patienter med total heling på dag 57 (184 behandlet med Picato og 14 behandlet med vehikel) blev fulgt i yderligere 12 måneder. I et andet studie, hvor 329 patienter indledningsvist blev behandlet med kryoterapi i ansigtet/hovedbunden, randomiseredes disse efter tre uger til enten Picato 150 mikrog/g (n=158) eller vehikel (n=150) i 3 dage i det samme område. 149 af patienterne i Picato-gruppen og 140 i vehikel-gruppen blev fulgt i 12 måneder. I et senere studie blev 450 patienter initialt behandlet med Picato 150 mikrog/g; af disse blev 134 randomiseret til 2. behandling med Picato 150 mikrog/g, og der var opfølgning af patienterne i op til 12 måneder efter den første behandling. Resultaterne ændrede ikke sikkerhedsprofilen for Picato (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med Picato kan resultere i en øget forekomst af lokale hudreaktioner. Behandling af overdosis bør bestå af behandling af kliniske symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibiotika og kemoterapeutika til udvortes brug, andre kemoterapeutika, ATC-kode: D06BX02

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen af ingenolmebutat ved aktinisk keratose er endnu ikke fuldt ud karakteriseret. *In vivo*- og *in vitro* modeller har vist en dobbelt virkningsmekanisme for virkningerne af ingenolmebutat: 1) induktion af lokal læsions-celledød og 2) fremme en inflammatorisk respons kendetegnet ved lokal produktion af proinflammatoriske cytokiner og chemokiner og infiltrering med immunkompetente celler.

Farmakodynamisk virkning

Data fra to kliniske studier på biologisk effekt af ingenolmebutat har vist, at kutan administration inducerer epidermal nekrose med udtalt inflammatorisk reaktion i både epidermis og den øvre dermis af den behandlede hud, domineret af infiltrerende T-celler, neutrofile og makrofager. Nekrose i dermis blev sjældent observeret.

Genekspressionsprofiler af hudbiopsier fra det behandlede område er forenelige med inflammatorisk reaktion og sårheling, hvilket stemmer overens med histologifund.

Ikke-invasiv undersøgelse af behandlet hud med reflektionskonfokalmikroskopi har vist at hudforandringer induceret af ingenolmebutat var reversible, med næsten komplet normalisering af alle målte parametre på dag 57 efter behandling, hvilket støttes af kliniske resultater og studier på dyr.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning og sikkerheden af Picato 150 mikrog/g, administreret i ansigtet eller hovedbunden i 3 på hinanden følgende dage blev undersøgt i to dobbelt-blind, vehikelkontrollerede kliniske studier med 547 voksne patienter. Ligeledes blev virkning og sikkerheden af Picato 500 mikrog/g, administreret på krop og ekstremiteter i 2 på hinanden følgende dage undersøgt i to dobbelt-blind, vehikelkontrollerede kliniske studier med 458 voksne patienter. Patienterne fortsatte i studierne, i en 8-ugers opfølgningsperiode, med kliniske observationer og sikkerhedsovervågning. Virkning, målt som total og delvis heling, såvel som median procent reduktion blev vurderet på dag 57 (se tabel 2).

Patienterne havde 4 til 8 klinisk typiske, synlige, diskrete, ikke-hyperkeratotiske, ikke-hypertrofiske, aktinisk keratose-læsioner inden for et sammenhængende behandlingsområde (25 cm²) i ansigtet eller hovedbunden eller på kroppen eller ekstremiteter. På hver planlagt dosisdag i undersøgelsen blev gelen påført på hele behandlingsområdet.

Compliance var høj, idet 98% af patienterne fuldførte studierne.

Forsøgspersonerne varierede i alder fra 34 til 89 år (gennemsnit 64 og 66 år, henholdsvis for de to styrker) og 94% havde Fitzpatrick hudtype I, II eller III.

På dag 57 havde patienter behandlet med Picato højere total og delvis heling end patienter behandlet med vehikel-gel ($p < 0,001$). Median procent reduktion i aktinisk keratose-læsioner var højere i gruppen behandlet med ingenolmebutat i forhold til vehikel-gruppen (se tabel 2).

Tabel 2 Patienter med total og delvis heling og læsionsreduktion i median procent (%) ved aktinisk keratose

	Ansigt og hovedbund		Krop og ekstremiteter	
	Picato 150 mikrog/g (n=277)	Vehikel (n=270)	Picato 500 mikrog/g (n=226)	Vehikel (n=232)
Total heling ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Delvis heling ^b ($\geq 75\%$)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Reduktion ^c	83%	0%	75%	0%

^a Total heling defineret som andelen af patienter uden klinisk synlige aktinisk keratose-læsioner i behandlingsområdet.

^b Delvis heling defineret som andelen af patienter hvor 75% eller mere af antallet aktinisk keratose-læsioner fra *baseline* blev fjernet.

^c Median procent (%) reduktion af aktinisk keratose-læsioner i forhold til *baseline*.

^d $p < 0.001$; sammenlignet med vehikel ved logistisk regression med behandling, studie og anatomisk placering.

Virkningsgraden varierede mellem de individuelle anatomiske lokaliteter. Inden for hver lokalitet var total og delvis heling højere i gruppen behandlet med ingenolmebutat sammenlignet med vehikel gruppen (se tabel 3 og 4)

Tabel 3 Antal og procent (95% CI) af patienter, som opnår total og delvis heling på dag 57 ved anatomisk lokalitet ansigt og hovedbund

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

Tabel 4 Antal og procent (95% CI) af patienter som opnår total og delvis heling på dag 57 ved anatomisk lokalitet krop og ekstremiteter

	Total heling		Delvis heling (≥ 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%)
Håndryg	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%)
Andet ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^a Andet inkluderer skulder, ryg, ben.

Sikkerhed ved behandling med Picato 150 mikrog/g i 3 dage eller Picato 500 mikrog/g i 2 dage, blev vurderet frem til dag 57, hovedparten af rapporterede bivirkninger og lokale hudreaktioner var mild til moderat i intensitet og alle forsvandt uden følgevirkning.

Statistisk signifikante forskelle i patientrapporterede resultater blev observeret til fordel for patienter, der fik Picato i forhold til dem, der modtog vehikelgel. Højere gennemsnitlig patient-almen-tilfredshedsscore, hvilket indikerer en højere grad af den samlede tilfredshed, blev set i ingenolmebutat-grupper i forhold til vehikelgrupper ($p < 0,001$) målt ved Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM).

Langtidsvirkning

Tre prospektive, observationelle langtids-1-års-opfølgingsstudier blev gennemført for at evaluere vedvarende effekt ved genkomst af aktiniske keratose læsioner i behandlings området, og sikkerhed hos patienter, der havde fået behandling med Picato. En undersøgelse omfattede patienter behandlet med Picato 150 mikrog/g i ansigt eller hovedbund i 3 dage og to studier inkluderede patienter

behandlet med Picato 500 mikrog/g på krop eller ekstremiteter i 2 dage. Kun de patienter, som opnåede fuldstændig heling i det behandlede område ved udgangen af fase-3 studierne (dag 57), var berettiget til langtidsopfølgning. Patienterne blev fulgt hver 3. måned i 12 måneder (se tabel 5).

Tabel 5 Recidiv forekomst af aktinisk keratose læsioner		
	Picato 150 mikrog/g gel Ansigt og hovedbund (n=108)	Picato 500 mikrog/g gel Krop og ekstremiteter (n=76^c)
Recidivrate 12 måneder KM-estimat (95% CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Læsions baseret recidivrate 12 måneder Gennemsnit (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
^a Recidivrate er Kaplan-Meier (KM) estimatet på studiedagen udtrykt i procent (95% CI). Recidiv er defineret som identificering af aktinisk keratose-læsion i det tidligere behandlede område hos patienter som opnåede total heling på dag 57 i forudgående fase-3 studier. ^b Læsions-baseret recidivrate for hver patient er defineret som forholdet mellem antallet af aktinisk keratose-læsioner ved 12 måneder og antallet af læsioner ved <i>baseline</i> i forudgående fase-3 studier. ^c Heraf, var 38 patienter tidligere behandlet i en vehikelkontrolleret fase-3 studie og 38 patienter tidligere behandlet i en ukontrolleret fase-3 studie .		

Risiko for progression til pladecellekræft

Ved udgangen af undersøgelsen (dag 57) rapporteredes samme hyppighed af planocellulær karcinom (SCC) i behandlingsområdet hos patienter behandlet med ingenolmebutat-gel (0,3%, 3 af 1165 patienter) og vehikel-behandlede patienter (0,3%, 2 af 632 patienter) i de kliniske studier af ingenolmebutat-gel i aktinisk keratose.

I tre prospektive, observationelle langtids-1-års-opfølgningsstudier blev SCC ikke rapporteret i behandlingsområdet (0 ud af 184 patienter, der tidligere er behandlet med ingenolmebutat-gel).

Erfaring med mere end én behandling

I et dobbelt-blindt, vehikelkontrolleret studie blev op til 2 behandlinger med Picato 150 mikrogram/g givet til 450 patienter med 4-8 AK'er i et 25 cm² behandlingsområde i ansigtet eller i hovedbunden. Patienter, hvor første behandling ikke medførte fuldstændig heling af alle AK'er i området efter 8 uger, blev randomiseret til endnu en behandling med Picato eller med vehikel. Patienter, hvor første behandling førte til fuldstændig heling, blev vurderet efter 26 og 44 uger og randomiseret til 2. behandling, hvis de havde tilbagefald i området. Effektiviteten blev vurderet hos alle patienter 8 uger efter randomiseringen. Den første behandling, givet åbent, resulterede i en rate for fuldstændig heling på 62% (277/450). Resultatet af den randomiserede og blindede 2. behandling er præsenteret i tabel 6.

Tabel 6 Fuldstændig heling^a af området 8 uger efter randomisering og ved måned 12				
	Behandlingsområde genstridig^c		Behandlingsområde gentagen^d	
	Picato 150 mcg/g gel (n= 92)	Vehikel (n=49)	Picato 150 mcg/g gel (n=42)	Vehikel (n=20)
8 uger efter 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 Rate for fuldstændig heling er defineret som andelen af patienter med ingen (nul) synlige aktinisk keratose læsioner i behandlingsområdet. ^b Cochran-Mantel-Haenszel test af Picato gel 150 mikrog/g sammenlignet med vehikel justeret for anatomisk placering (ansigt/hovedbund) og land. ^c Patienter, hvor første behandling ikke førte til fuldstændig heling af alle AK'er i behandlingsområdet.				

^d Patienter, hvor første behandling førte til fuldstændig heling, men som havde tilbagefald i behandlingsområdet i enten uge 26 eller 44.
--

Aktinisk keratose i ansigt og hovedbund, sekventiel anvendelse efter kryoterapi

I et to-arms studie blev 329 voksne patienter med AK i ansigtet eller i hovedbunden randomiseret til behandling med Picato gel, 150 mikrog/g, eller vehikel 3 uger efter kryoterapi af alle synlige læsioner i behandlingsområdet. Studiet omfattede patienter med 4 til 8 klinisk typiske, synlige, afgrænsede ikke-hypertrofiske og ikke-hyperkeratotiske AK-læsioner indenfor et sammenhængende behandlingsområde på 25 cm².

11 uger efter *baseline*, hvilket er 8 uger efter påføring af Picato gel eller vehikel, var raten for fuldstændig heling 61% for patienter randomiseret til Picato gel og 49% for patienter randomiseret til vehikel. Ved 12 måneder var raten for fuldstændig heling i disse grupper henholdsvis 31% og 19%. Den procentvise reduktion i antal AK var 83% ved 11 uger og 57% ved 12 måneder i Picato-gruppen og 78% ved 11 uger og 42% ved 12 måneder i vehikel-gruppen. Det gennemsnitlige antal AK i Picato-gruppen var 5,7 ved *baseline*, 0,8 ved 11 uger og 0,9 ved 12 måneder mod 5,8, 1,0 og 1,2 i vehikel-gruppen på disse tidspunkter. Sikkerhedsresultaterne fra studiet var sammenlignelige med sikkerhedsprofilen af Picato gel, 150 mikrog/g, som monoterapi.

Erfaring med behandling af et større område

I et dobbelt-blindt, vehikelkontrolleret studie måltes systemisk eksponering. Picato 500 mikrog/g, fra 4 tuber blev påført dagligt i 2 dage i træk på et 100 cm² sammenhængende behandlingsområde. Resultatet viste ingen systemisk absorption. Picato 500 mikrog/g var veltolereret, når det påførtes et sammenhængende behandlingsområde på 100 cm² på krop og ekstremiteter.

I et dobbelt-blindt, vehikelkontrolleret studie i patienter med AK på krop og ekstremiteter, blev forsøgsmedicin indeholdende ingenolmebutat-gel, 600 mikrog/g påført én gang dagligt i 2, 3, eller 4 dage på et hudområde på 250 cm². Studiet inkluderede en stor gruppe patienter med svære solskader. 12/163 patienter behandlet med forsøgsmedicin indeholdende ingenolmebutat rapporterede 16 hudtumorhændelser indenfor behandlingsområdet (1 SCC, 1 Bowens sygdom og 14 keratoakantom efter central patologisk gennemgang) sammenlignet med 0/61 i vehikelgruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Picato i alle undergrupper af den pædiatriske population med aktinisk keratose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Ældre patienter

Af de 1165 patienter behandlet med Picato i de kliniske studier med ingenolmebutat-gel i aktinisk keratose, var 656 patienter (56%) 65 år eller ældre, mens 241 patienter (21%) var 75 år eller ældre. Ingen generelle forskelle i sikkerhed eller effekt blev observeret mellem yngre og ældre patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den systemiske farmakokinetiske profil af ingenolmebutat og dets metabolitter er ikke blevet karakteriseret i mennesker på grund af fraværet af målbare blodkoncentrationer efter kutan administration.

Absorption

Ingen systemisk absorption blev påvist (nedre detektionsgrænse 0,1 ng/ml) ved Picato 500 mikrog/g fra 4 tuber påført på den dorsale underarm på et område på 100 cm² i aktinisk keratose patienter dagligt i 2 dage.

In vitro data viser, at ingenolmebutat ikke hæmmer eller inducerer human cytokrom P450 isoformer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

De prækliniske sikkerhedsundersøgelser viser, at kutan administration af ingenolmebutat gel er veltolereret med reversibel hudirritation og en ubetydelig risiko for systemisk toksicitet under de anbefalede betingelser for anvendelse.

Hos rotter blev ingenolmebutat ikke forbundet med føtale udviklingsmæssige virkninger ved i.v.-doser op til 5 mikrog/kg/dag (30 mikrog/m²/dag). Hos kaniner var der ingen større abnormiteter. Mindre føtale abnormiteter eller varianter blev observeret i fostre af behandlede hunkaniner ved doser på 1 mikrog/kg/dag (12 mikrog/m²/dag).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Isopropylalkohol
Hydroxyethylcellulose
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Benzylalkohol
Vand, rensat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C-8°C)
Tuberne skal kasseres efter at have været åbnet.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Enkeltdosistuber af laminat med indre lag af hård polyethylen (HDPE) og aluminium i barriere laget. Hætter af HDPE.

Picato 500 mikrog/g gel findes i æsker med 2 tuber á 0,47 g gel.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road

Crumlin, Dublin 12
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/796/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. november 2012

Dato for seneste fornyelse: 13. juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
 - når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.
- ### • Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring: For yderligere at undersøge incidensen af malignitet i huden i behandlingsområdet, især planocellulært karcinom, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et randomiseret, dobbeltblindet studie hos patienter behandlet med ingenolmebutat sammenlignet med vehikelkontrol, over en opfølgningsperiode på mindst 18 måneder. Studiet skal udføres på baggrund af en aftalt protokol.	

Den endelige studierapport skal indsendes:	31. december 2024
Ikke-interventionssikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring: For at undersøge graden af maligniteter i huden (planocellulært karcinom, Bowens sygdom, basalcellekarcinom, keratoakantom, malignt melanom) hos patienter med aktinisk keratose, som behandles med ingenolmebutat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultater af et kohortestudie, som sammenligner patienter behandlet med ingenolmebutat, med patienter, der eksponeres for andre behandlinger af aktinisk keratose. Den endelige studierapport skal indsendes:	31. december 2020

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 150 mikrog/g GEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Picato 150 mikrogram/g gel
ingenolmebutat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Isopropylalkohol
Hydroxyethylcellulose
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Benzylalkohol
Vand, rensat

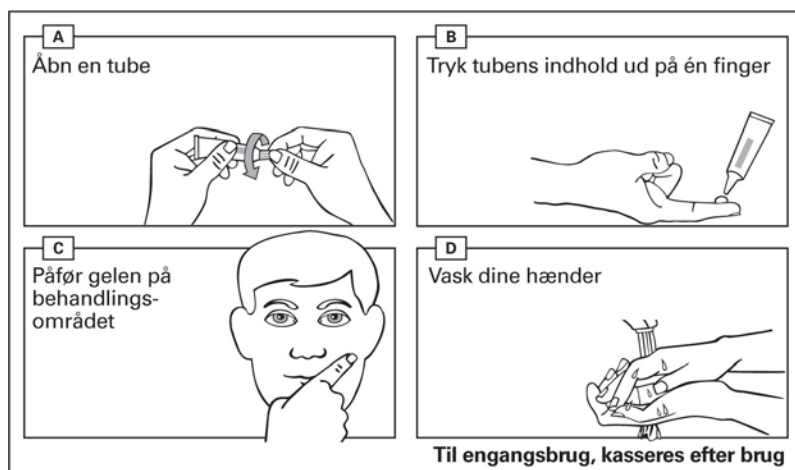
4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

gel
3 tuber

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Kutan anvendelse

Printes på indersiden af karton flap:



6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/796/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN
--

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Picato 150 mcg/g

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
--

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

--

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 500 mikrog/g GEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Picato 500 mikrogram/g gel
ingenolmebutat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Isopropylalkohol
Hydroxyethylcellulose
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat
Benzylalkohol
Vand, rensat

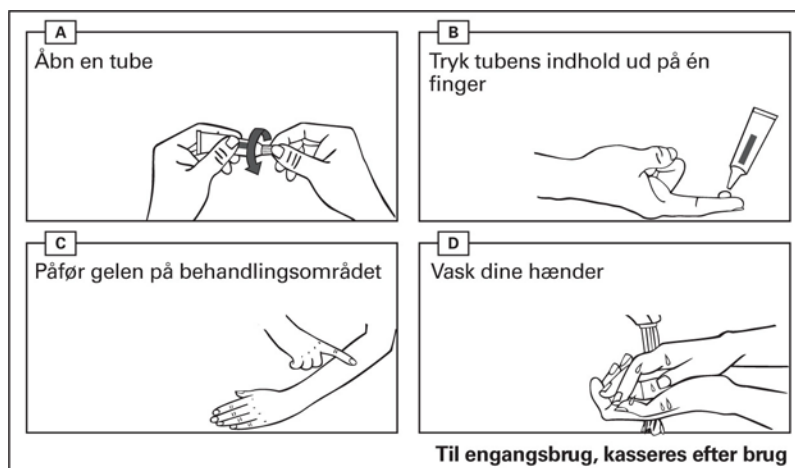
4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

gel
2 tuber

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.
Kutan anvendelse

Printes på indersiden af karton flap:



6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/796/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Picato 500 mcg/g

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

--

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**TUBE 150 mikrog/g GEL****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Picato 150 mikrog/g gel
ingenolmebutat
Kutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,47 g

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**TUBE 500 mikrog/g GEL****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Picato 500 mikrog/g gel
ingenolmebutat
Kutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,47 g

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til patienten

Picato 150 mikrogram/gram gel ingenolmebutat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Picato
3. Sådan skal du bruge Picato
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Picato indeholder det aktive stof ingenolmebutat.

Dette lægemiddel anvendes udyortes (på huden) til behandling af aktinisk keratose, også kaldt solkeratose, hos voksne. Aktiniske keratoser er ru hudområder, der findes hos mennesker, der har været udsat for meget sol i løbet af deres levetid. Picato 150 mikrogram/gram gel anvendes til aktinisk keratose i ansigtet og hovedbund.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Picato

Brug ikke Picato:

- Hvis du er allergisk over for ingenolmebutat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Picato.

- Få ikke Picato i øjnene. Vask dine hænder grundigt efter du har anvendt gelen. Vask dine hænder igen, hvis du tilfældigvis kommer til at røre det område, hvor du har anvendt gelen. Pas på ikke at overføre gel fra behandlingsområdet til dine øjne. I tilfælde af utilsigtet kontakt, fjern gelen ved at skylle rigeligt med vand og søg lægehjælp så hurtigt som muligt.
- Slug ikke denne medicin. Drik masser af vand, hvis du ved et uheld kommer til at sluge denne medicin, og søg lægehjælp.
- Sørg for at din hud er helet efter andre behandlinger eller operation, før du bruger denne medicin. Påfør ikke Picato i åbne sår eller på skadet hud

- Påfør ikke denne medicin på området i nærheden af øjnene, på indersiden af næseborene, indersiden af ørerne eller på læberne.
- Undgå sollys så meget som muligt (herunder sollamper og solarier).
- Vær opmærksom på nye skællende røde plamager, åbne sår, forhøjet eller vortelignende vækst indenfor behandlingsområdet. Skulle dette forekomme, kontakt lægen med det samme.
- Denne medicin er beregnet til behandling af et areal på 25 cm² i tre dage.
- Påfør ikke mere gel end hvad lægen har tilrådet.
- Du kan forvente at få lokale hudreaktioner, såsom rødme og hævelse, efter behandling med denne medicin (se pkt. 4). Kontakt lægen hvis disse hudreaktioner bliver alvorlige.

Børn og teenagere

Aktinisk keratose forekommer ikke hos børn, og denne medicin må ikke anvendes til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Picato

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Hvis du tidligere har brugt Picato eller anden lignende medicin fortæl det til lægen, før du begynder behandlingen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Du bør undgå brugen af Picato hvis du er gravid.

Hvis du ammer, skal du undgå fysisk kontakt mellem babyen og det behandlede område i 6 timer efter påføring af dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel har ingen virkning på din evne til at føre eller anvende maskiner.

3. Sådan skal du bruge Picato

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

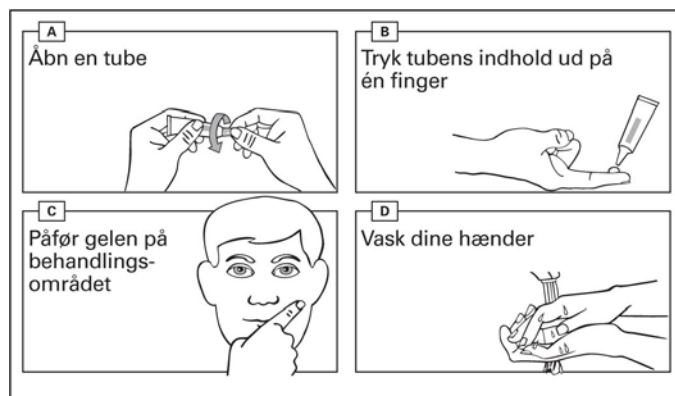
Hvis du har fået ordineret to forskellige styrker til behandling af to forskellige områder, skal du sikre dig, at du anvender den ordinerede styrke til det korrekte område. Anvend ikke 500 mikrogram/g gelen i ansigtet eller hovedbunden, da det kan medføre stærke lokale hudreaktioner.

- Behandling af aktinisk keratose i ansigtet og hovedbunden er én tube Picato 150 mikrogram/g gel (indeholder 70 mikrogram ingenolmebutat) én gang om dagen 3 dage i træk.

Vejledning til brug:

- Åbn en ny tube hver gang du bruger denne medicin. Fjern hættten fra tuben umiddelbart før brug.
- Tryk gel fra én tube ud på en fingerspids.
- Påfør indholdet af én tube til et areal på 25 cm² (fx 5 cm × 5 cm).
- Smør forsigtigt gelen på behandlingsområdet.
- Lad området tørre i 15 minutter. Undgå at berøre det behandlede område i 6 timer efter påføring af din medicin.
- Vask dine hænder med sæbe og vand straks efter påføring af gelen samt mellem påføringer, hvis du har fået ordineret to forskellige styrker til to forskellige behandlingsområder.
- Du må ikke anvende denne medicin umiddelbart efter at have taget et brusebad eller mindre end 2 timer før sengetid.
- Vask ikke de områder, hvor du har anvendt gelen, i de første 6 timer efter at du påført den.

- Rør ikke ved behandlingsområdet selv og tillad ingen, herunder kæledyr, at røre behandlingsområdet i en periode på mindst 6 timer efter du har påført gelen.
- Du må ikke dække det behandlede område med luft- eller vandtætte bandager efter at du har påført denne medicin.
- Den fulde virkning af Picato kan vurderes ca. 8 uger efter behandling.



Hvis du bruger Picato til behandling på halsen

Hvis mere end halvdelen af behandlingsområdet er på den øvre del af halsen

- Brug Picato 150 mikrogram/g gel (ansigt og hovedbund)

Hvis mere end halvdelen af behandlingsområdet er på den nedre del af halsen

- Brug Picato 500 mikrogram/g gel (krop og ekstremiteter)

Hvis du har brugt for meget Picato

Vask området med vand og sæbe. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner..

Hvis du glemmer at bruge Picato

Tal med lægen eller apotekspersonalet hvis du glemmer at bruge Picato.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Opsøg straks lægehjælp, hvis du oplever allergisk reaktion, som kan medføre hævelse af mund, tunge eller hals, når du bruger dette lægemiddel. Denne bivirkning er ikke almindelig.

Efter at have anvendt dette lægemiddel, kan huden, hvor du påfører det have tendens til at blive rødt, skalle og danne skorper. Disse bivirkninger kommer oftest det første døgn efter påføring af dette lægemiddel. Bivirkningerne kan blive værre i op til 1 uge efter du er stoppet med at bruge dette lægemiddel. Bivirkningerne vil normalt blive bedre inden for 2 uger fra behandlingens start.

Infektion af huden kan forekomme i behandlingsområdet (er rapporteret som en almindelig bivirkning, som kan påvirke op til 1 ud af 10 personer, når ansigt og hovedbund behandles).

Hævelse på påføringsstedet er meget almindelig (er rapporteret hos flere end 1 ud af 10 personer).

Hævelse på påføringsstedet i ansigt eller hovedbund kan trække ud til øjenområdet.

Bliver symptomerne beskrevet ovenfor mere udtalte efter den første uge efter du har stoppet brugen af dette lægemiddel, eller hvis der er udsivning af pus, kan du muligvis have en infektion og du skal kontakte din læge eller apoteket.

De hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling af ansigt og hovedbund:

Meget almindelige bivirkninger på behandlingsområdet, kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer:

På behandlingsområdet:

- Nogle af de ydre lag af din hud kan slides væk (erosion)
- Blister (blærer, pustler)
- Peeling (eksfoliering)
- Skorper
- Rødme på grund af udvidelse af de små blodkar (erytem)
- Smerte (herunder en brændende fornemmelse på påføringsstedet)

De hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling af kroppen og ekstremiteter:

Meget almindelige bivirkninger på behandlingsområdet, kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer:

På behandlingsområdet:

- Nogle af de ydre lag af din hud kan slides væk (erosion)
- Blister (blærer, pustler)
- Peeling (eksfoliering)
- Skorper
- Rødme på grund af udvidelse af de små blodkar (erytem)

Andre mulige bivirkninger ved behandling af ansigt og hovedbund:

Almindelige bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 10 personer:

På behandlingsområdet:

- Kløe (pruritus)
- Irritation

Andre bivirkninger:

- Hævelse af området omkring øjet (periorbitalt ødem)
- Hævelse (ødem) af øjenlåg
- Hovedpine

Ikke almindelige bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 100 personer:

På behandlingsområdet:

- Snurren eller følelsesløshed (paræstesi)
- Åbne sår (ulkus)
- Udsivning (sekretion) af væske
- Ændring i hudfarve (pigmenteringsændring)

Andre bivirkninger:

- Øjensmerte
- Skade eller irritation på overfladen af øjet (hornhinde, bindehinde) efter utilsigtet eksponering

Sjældne bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 1000 personer:

På behandlingsområdet:

- Ardannelse

Andre mulige bivirkninger ved behandling af kroppen og ekstremiteter:

Almindelige bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 10 personer:

På behandlingsområdet:

- Kløe (pruritus)

- Irritation
- Smerte (herunder en brændende fornemmelse på påføringsstedet)

Ikke almindelige bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 100 personer:

På behandlingsområdet:

- Snurren eller følelsesløshed (paræstesi)
- Åbne sår (ulkus)
- Ændring i hudfarve (pigmenteringsændring)
- Varme

Andre bivirkninger:

- Skade eller irritation på overfladen af øjet (hornhinde, bindehinde) efter utilsigtet eksponering

Sjældne bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 1000 personer:

På behandlingsområdet:

- Ardannelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Til engangsbrug. Tuberne må ikke bruges igen, efter at have været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløb, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Picato indeholder

- Aktivt stof: ingenolmebutat. Hvert gram gel indeholder 150 mikrogram ingenolmebutat. Hver tube indeholder 70 mikrogram ingenolmebutat i 0,47 g gel.
- Øvrige indholdsstoffer: Isopropylalkohol, hydroxyethylcellulose, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, benzylalkohol, vand, rensat.

Udseende og pakningsstørrelser

Picato 150 mikrogram/g er en klar og farveløs gel. Hver æske indeholder 3 tuber à 0,47 g gel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12

Irland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.

Sími: +354 535 7000

Tel: +421 2 5939 6236

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til patienten

Picato 500 mikrogram/gram gel ingenolmebutat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Picato
3. Sådan skal du bruge Picato
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Picato indeholder det aktive stof ingenolmebutat.

Dette lægemiddel anvendes udyortes (på huden) til behandling af aktinisk keratose, også kaldt solkeratose, hos voksne. Aktiniske keratoser er ru hudområder, der findes hos mennesker, der har været udsat for meget sol i løbet af deres levetid. Picato 500 mikrogram/gram gel bruges til aktinisk keratose på kroppen, arme, hænder og ben.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Picato

Brug ikke Picato:

- Hvis du er allergisk over for ingenolmebutat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Picato.

- Få ikke Picato i øjnene. Vask dine hænder grundigt efter du har anvendt gelen. Vask dine hænder igen, hvis du tilfældigvis kommer til at røre det område, hvor du har anvendt gelen. Pas på ikke at overføre gel fra behandlingsområdet til dine øjne. I tilfælde af utilsigtet kontakt, fjern gelen ved at skylle rigeligt med vand og søg lægehjælp så hurtigt som muligt.
- Slug ikke denne medicin. Drik masser af vand, hvis du ved et uheld kommer til at sluge denne medicin, og søg lægehjælp.
- Sørg for at din hud er helet efter andre behandlinger eller operation, før du bruger denne medicin. Påfør ikke Picato i åbne sår eller på skadet hud

- Påfør ikke denne medicin på området i nærheden af øjnene, på indersiden af næseborene, indersiden af ørerne eller på læberne.
- Undgå sollys så meget som muligt (herunder sollamper og solarier).
- Vær opmærksom på nye skællende røde plamager, åbne sår, forhøjet eller vortelignende vækst indenfor behandlingsområdet. Skulle dette forekomme, kontakt lægen med det samme.
- Denne medicin er beregnet til behandling af et areal på 25 cm² i to dage.
- Påfør ikke mere gel end hvad lægen har tilrådet.
- Du kan forvente at få lokale hudreaktioner, såsom rødme og hævelse, efter behandling med denne medicin (se pkt. 4). Kontakt lægen hvis disse hudreaktioner bliver alvorlige.

Børn og teenagere

Aktinisk keratose forekommer ikke hos børn, og denne medicin må ikke anvendes til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Picato

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Hvis du tidligere har brugt Picato eller anden lignende medicin fortæl det til lægen, før du begynder behandlingen.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Du bør undgå brugen af Picato hvis du er gravid.

Hvis du ammer, skal du undgå fysisk kontakt mellem babyen og det behandlede område i 6 timer efter påføring af dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel har ingen virkning på din evne til at føre eller anvende maskiner.

3. Sådan skal du bruge Picato

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

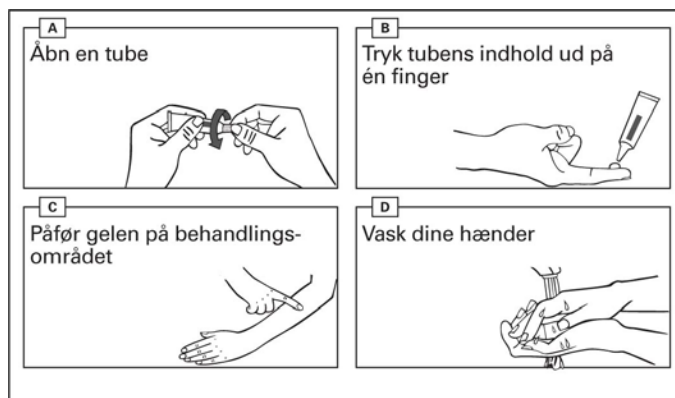
Hvis du har fået ordineret to forskellige styrker til behandling af to forskellige områder, skal du sikre dig, at du anvender den ordinerede styrke til det korrekte område. Anvend ikke 500 mikrogram/g gelen i ansigtet eller hovedbunden, da det kan medføre stærke lokale hudreaktioner.

- Behandling af aktinisk keratose på krop, arme, hænder og ben er én tube Picato 500 mikrogram/g gel (indeholder 235 mikrogram ingenolmebutat) én gang om dagen 2 dage i træk.

Vejledning til brug:

- Åbn en ny tube hver gang du bruger denne medicin. Fjern hættten fra tuben umiddelbart før brug.
- Tryk gel fra én tube ud på en fingerspids.
- Påfør indholdet af én tube til et areal på 25 cm² (fx 5 cm × 5 cm).
- Smør forsigtigt gelen på behandlingsområdet.
- Lad området tørre i 15 minutter. Undgå at berøre det behandlede område i 6 timer efter påføring af din medicin.
- Vask dine hænder med sæbe og vand straks efter påføring af gelen samt mellem påføringer, hvis du har fået ordineret to forskellige styrker til to forskellige behandlingsområder. Hvis du behandler dine hænder, skal du kun vaske fingerspidsen, som du har brugt til påføring af gelen.

- Du må ikke anvende denne medicin umiddelbart efter at have taget et brusebad eller mindre end 2 timer før sengetid.
- Vask ikke de områder, hvor du har anvendt gelen, i de første 6 timer efter at du påført den.
- Rør ikke ved behandlingsområdet selv og tillad ingen, herunder kæledyr, at røre behandlingsområdet i en periode på mindst 6 timer efter du har påført gelen.
- Du må ikke dække det behandlede område med luft- eller vandtætte bandager efter at du har påført denne medicin.
- Den fulde virkning af Picato kan vurderes ca. 8 uger efter behandling.



Hvis du bruger Picato til behandling på halsen

Hvis mere end halvdelen af behandlingsområdet er på den øvre del af halsen

- Brug Picato 150 mikrogram/g gel (ansigt og hovedbund)

Hvis mere end halvdelen af behandlingsområdet er på den nedre del af halsen

- Brug Picato 500 mikrogram/g gel (krop og ekstremiteter)

Hvis du har brugt for meget Picato

Vask området med vand og sæbe. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner.

Hvis du glemmer at bruge Picato

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du glemmer at bruge Picato.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Opsøg straks lægehjælp, hvis du oplever allergisk reaktion, som kan medføre hævelse af mund, tunge eller hals, når du bruger dette lægemiddel. Denne bivirkning er ikke almindelig.

Efter at have anvendt dette lægemiddel, kan huden, hvor du påfører det have tendens til at blive rødt, skalle og danne skorper. Disse bivirkninger kommer oftest første døgn efter påføring af dette lægemiddel. Bivirkningerne kan blive værre i op til 1 uge efter du er stoppet med at bruge dette lægemiddel. Bivirkningerne vil normalt blive bedre inden for 4 uger fra behandlingens start.

Infektion af huden kan forekomme i behandlingsområdet (er rapporteret som en almindelig bivirkning, som kan påvirke op til 1 ud af 10 personer, når ansigt og hovedbund behandles).

Hævelse på påføringsstedet er meget almindelig (er rapporteret hos flere end 1 ud af 10 personer). Hævelse på påføringsstedet i ansigt eller hovedbund kan trække ud til øjenområdet.

Bliver symptomerne beskrevet ovenfor mere udtalte efter den første uge efter du har stoppet brugen af dette lægemiddel, eller hvis der er udsivning af pus, kan du muligvis have en infektion og du skal kontakte din læge eller apoteket.

De hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling af ansigt og hovedbund:

Meget almindelige bivirkninger på behandlingsområdet, kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer:

På behandlingsområdet:

- Nogle af de ydre lag af din hud kan slides væk (erosion)
- Blister (blærer, pustler)
- Peeling (eksfoliering)
- Skorper
- Rødme på grund af udvidelse af de små blodkar (erytem)
- Smerte (herunder en brændende fornemmelse på påføringsstedet)

De hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling af kroppen og ekstremiteter:

Meget almindelige bivirkninger på behandlingsområdet, kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer:

På behandlingsområdet:

- Nogle af de ydre lag af din hud kan slides væk (erosion)
- Blister (blærer, pustler)
- Peeling (eksfoliering)
- Skorper
- Rødme på grund af udvidelse af de små blodkar (erytem)

Andre mulige bivirkninger ved behandling af ansigt og hovedbund:

Almindelige bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 10 personer:

På behandlingsområdet:

- Kløe (pruritus)
- Irritation

Andre bivirkninger:

- Hævelse af området omkring øjet (periorbitalt ødem)
- Hævelse (ødem) af øjenlåg
- Hovedpine

Ikke almindelige bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 100 personer:

På behandlingsområdet:

- Snurren eller følelsesløshed (paræstesi)
- Åbne sår (ulkus)
- Udsivning (sekretion) af væske
- Ændring i hudfarve (pigmenteringsændring)

Andre bivirkninger:

- Øjensmerte
- Skade eller irritation på overfladen af øjet (hornhinde, bindehinde) efter utilsigtet eksponering

Sjældne bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 1000 personer:

På behandlingsområdet:

- Ardannelse

Andre mulige bivirkninger ved behandling af kroppen og ekstremiteter:

Almindelige bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 10 personer:

På behandlingsområdet:

- Kløe (pruritus)
- Irritation
- Smerte (herunder en brændende fornemmelse på påføringsstedet)

Ikke almindelige bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 100 personer:

På behandlingsområdet:

- Snurren eller følelsesløshed (paræstesi)
- Åbne sår (ulkus)
- Ændring i hudfarve (pigmenteringsændring)
- Varme

Andre bivirkninger:

- Skade eller irritation på overfladen af øjet (hornhinde, bindehinde) efter utilsigtet eksponering

Sjældne bivirkninger, kan påvirke op til 1 ud af 1000 personer:

På behandlingsområdet:

- Ardannelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Til engangsbrug. Tuberne må ikke bruges igen, efter at have været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**Picato indeholder**

- Aktivt stof: ingenolmebutat. Hvert gram gel indeholder 500 mikrogram ingenolmebutat. Hver tube indeholder 235 mikrogram ingenolmebutat i 0,47 g gel.
- Øvrige indholdsstoffer: Isopropylalkohol, hydroxyethylcellulose, citronsyremonohydrat, natriumcitrat, benzylalkohol, vand, rensset.

Udseende og pakningsstørrelser

Picato 500 mikrogram/g er en klar og farveløs gel. Hver æske indeholder 2 tuber à 0,47 g gel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for ingenolmebutat er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Under hensyntagen til behandlingsformålet for aktinisk keratose, som er forebyggelse af hudmalignitet, og i betragtning af antallet af indberettede tilfælde med hudtumorer for ingenolmebutat i kliniske studier samt efter markedsføringen, har PRAC alvorlige bekymringer om hudtumorer indvirkning på benefit/risk-forholdet for Picato. PRAC er af den opfattelse, at det er nødvendigt med en grundig gennemgang af virkningen af alle tilgængelige data om hudmaligniteter, herunder resultaterne fra LP0041-63 studiet, på benefit/risk-forholdet for Picato.

Herudover bør produktinformationen ændres vedrørende anvendelsen af ingenolmebutat samt risikoen for udviklingen af hudmalignitet. PRAC var enig i, at det var nødvendigt med en direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner (DHPC) for at mindske denne risiko.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ingenolmebutat er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ingenolmebutat, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret