

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Picato 150 mikrogrammi/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm geeli sisaldab 150 µg ingenoolmebutaati. Üks tuub sisaldab 70 µg ingenoolmebutaati 0,47 g geelis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel.
Selge värvitu geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Picato on näidustatud mittehüperkeratootilise, mittehüpertroofilise aktiinilise keratoosi kutaanseks raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Näo- ja peanaha aktiiniline keratoos täiskasvanutel

Üks tuub Picato 150 µg/g geeli (sisaldab 70 µg ingenoolmebutaati) tuleb kanda üks kord ööpäevas haigestunud piirkonnale 3 järjestikuse päeva jooksul.

Optimaalset ravimõju saab hinnata ligikaudu 8 nädalat pärast ravimist.

Kui 8 nädalat hiljem tehtava järelkontrolli käigus ilmneb puudulik ravivastus või kui selle kontrolli hetkeks taandunud kahjustused ilmnevad uuesti järgmiste kontrollide käigus, võib teha Picatoga korduva ravikuuri.

Lapsed

Puudub Picato asjakohane kasutus lastel.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.1).

Nõrgenenud immuunsüsteemiga patsiendid

Kliinilised andmed nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientide ravi kohta puuduvad, kuid süsteemsed riskid ei ole tõenäolised, sest ingenoolmebutaati süsteemselt ei imendu.

Manustamisviis

Ühe tuubi sisu katab ravipiirkonna pindalaga 25 cm² (nt 5 cm x 5 cm). Tuub on ainult ühekordseks kasutamiseks ja tuleb pärast kasutamist ära visata (vt lõik 6.6).

Geel tuleb tuubist pigistada sõrmeotsale ja määrada ühtlaselt üle kogu ravipiirkonna ning lasta kuivada 15 minutit. Ühe tuubi sisu tuleb kasutada ühel 25 cm² suurusel ravipiirkonnal. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kaela raviks:

Kui üle poole ravitavast piirkonnast asub kaela ülasos, tuleb näo- ja peanaha puhul kasutada annustamisel Picato 150 µg/g geeli. Kui üle poole ravitavast piirkonnast asub kaela alaosas, tuleb rindkere ja jäsemete puhul kasutada annustamisel Picato 500 µg/g geeli.

Kui näo või peanahaga ravitakse samaaegselt muud piirkonda kehatüvel või jäsemetel, tuleb patsientidele meelde tuletada, et nad veenduksid, et kasutavad õige kontsentratsiooniga ravimit. Tuleb olla ettevaatlik, et Picato 500 µg/g geeli ei kantaks näole või peanahale, kuna sel juhul võivad sagedana naha lokaalsed reaktsioonid.

Patsientidele tuleb selgitada, et nad peavad kohe pärast Picato pealekandmist seebi ja veega käsi pesema, pesta tuleb ka lokaalsete pealekandmiste vahepeal, kui patsient kasutab erineva kontsentratsiooniga ravimeid. Käte ravimise korral tuleb pesta ainult geeli pealekandmiseks kasutatud sõrmeotsa.

Ravipiirkonna pesemist ja puudutamist tuleb vältida 6 tunni jooksul pärast Picato pealekandmist. Pärast selle aja möödumist võib ravitavat piirkonda pesta pehmetoimelise seebi ja veega.

Picatot ei tohi peale kanda kohe pärast duši all käimist või vähem kui 2 tunni jooksul enne magamaminekut.

Ravipiirkonda ei tohi pärast Picato pealekandmist katta oklusiivse sidemega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kokkupuude silmadega

Kokkupuude silmadega võib põhjustada keemilist konjunktiviiti ja sarvkesta põletust. Patsiendid peavad pärast geeli pealekandmist ja ravipiirkonna puudutamist alati hoolikalt käsi pesema, et vältida geeli soovimatut sattumist silmadesse. Juhusliku kokkupuute korral loputada silmi kohe rohke veega ja patsient peab pöörduma arsti poole niipea kui võimalik. Pärast silmade juhuslikku kokkupuutumist Picatoga on tõenäoline silma kahjustuste teke, nt silmavalu, silmalau turse ja silmaümbruse turse (vt lõik 4.8).

Allaneelamine

Picatot ei tohi alla neelata. Juhusliku allaneelamise korral peab patsient jooma rohkesti vett ja pöörduma arsti poole.

Üldine

Picato pealekandmist ei soovitata enne, kui nahk on paranenud mis tahes eelnenud ravimpreparaadi kasutamisest või kirurgilisest ravist. Picatot ei tohi kanda lahtistele haavadele ega vigastatud nahale, kus nahabarjäär on kahjustatud.

Picatot ei tohi kasutada silmade läheduses, ninasõõrmete sisepinnal, kõrvade sisepinnal ega huultel.

Paiksed nahareaktsioonid

Pärast Picato kandmist nahale on tõenäoline paiksete nahareaktsioonide, nt erüteemi, ketendumise/kestendamise ja kooriku teke (vt lõik 4.8). Paiksed nahareaktsioonid on mööduvad ja esinevad harilikult 1 päeva jooksul ravi alustamisest ning saavutavad suurima intensiivsuse kuni 1 nädal pärast ravikuuri lõpetamist. Paiksed nahareaktsioonid harilikult taanduvad 2 nädala jooksul ravi alustamisest näo- ja peanahapiirkondade ravimisel ning 4 nädala jooksul ravi alustamisest rindkerel ja jäsemel. Ravivastust ei ole võimalik adekvaatselt hinnata, kuni paiksed nahareaktsioonid on taandunud.

Kokkupuude päikesekiirgusega

On tehtud uuringuid ultraviolettkiirguse mõju hindamiseks nahale pärast ingenoolmebutaatgeeli (100 µg/g) ühe- ja mitmekordset pealekandmist. Ingenoolmebutaatgeeli kasutamisel ei täheldatud valguse võimalikku ärritavat või allergilist mõju. Haiguse olemuse tõttu tuleb siiski vältida või minimeerida liigset kokkupuudet päikesevalgusega (sh päevituslambid ja solaariumid).

Keratoakantoom, basaarakuline kartsinoom, Bowen'i tõbi, lamerakk-kartsinoom

Turuletulekujärgses kliinilises uuringus ja turustamisjärgselt on teatatud keratoakantoomi, basaarakulise kartsinoomi, Bowen'i tõve ja lamerakk-kartsinoomi tekkest nahapiirkonnas, kus ravimit on kasutatud, mõne nädala kuni mõne kuu jooksul pärast ingenoolmebutaatgeeli kasutamist (vt lõik 5.1). Ingenoolmebutaadi kasutamisel peab olema ettevaatlik, kui patsiendil on varem esinenud pahaloomulisi nahakasvajaid. Tervishoiutöötajad peavad patsiente teavitama, et need oleksid ravipiirkonda tekkida võivate kahjustuste suhtes tähelepanelikud ja pöörduksid nende tekkimisel viivitamatult arsti poole.

Aktiinilise keratoosi ravi

Aktiinilise keratoosi puhul kliiniliselt ebatüüpiliste kahjustuste või pahaloomulise kasvaja kahtluse korral tuleb sobiva ravi määramiseks võtta biopsia.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Koostoimet süsteemselt imenduvate ravimpreparaatidega peetakse ebatõenäoliseks, kuna Picato ei imendu süsteemselt.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ingenoolmebutaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud vähest toksilisust embrüole/lootele (vt lõik 5.3). Risk ingenoolmebutaadiga kutaanset ravi saavatele inimestele arvatakse olevat ebatõenäoline, kuna Picato ei imendu süsteemselt. Ettevaatusmeetmena on parem vältida Picato kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole oodata, kuna Picato ei ole süsteemselt imenduv. Imetavat ema tuleks hoiatada, et tema vastsündinu/imik ei tohi ravitud piirkonnaga füüsiliselt kokku puutuda 6 tunni jooksul pärast Picato pealekandmist.

Fertiilsus

Ingenoolmebutaadiga ei ole tehtud fertiilsuse uuringuid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Picatul ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on paiksed nahareaktsioonid, sh erüteem, ketendumine/kestendamine, kooriku teke, paistetus, vesivillide/pustulite teke ning erosioon/haavandumine ingenoolmebutaatgeeli pealekandmiskohal, vt MedDRA termineid tabelis 1. Pärast ingenoolmebutaadi pealekandmist tekkis enamikul patsientidel (> 95%) üks või mitu paikset nahareaktsiooni. Näo- ja peanaha ravimisel on esinenud infektsiooni manustamiskohal.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on näidatud Picatoga, 150 µg/g või 500 µg/g, kokkupuute tulemused 499 aktiivse keratoosiga patsiendil, keda raviti neljas vehiikliga kontrollitud III faasi uuringus, millesse kaasati kokku 1002 patsienti ja turustamisjärgsed aruanded. Patsiente raviti paikset (piirkonda pindalaga 25 cm²) Picatoga kontsentratsiooniga 150 µg/g või 500 µg/g või vehiikliga üks kord ööpäevas vastavalt kolmel või kahel järjestikusel päeval.

Allpool toodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed MedDRA-organsüsteemi klasside ja anatoomilise asukoha järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgnevalt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Iga esinemissageduse rühma puhul esitatakse kõrvaltoimed tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed MedDRA-organsüsteemi klasside järgi		
	Esinemissagedus	
Organsüsteemi klass	Nägu ja peanahk	Rindkere ja jäsemed
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Pustulid manustamiskohal	Väga sage	Väga sage
Infektsioon manustamiskohal	Sage	
Immuunsüsteemi häired		
Ülitundlikkus (sealhulgas angioödeem)	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired		
Peavalu	Sage	
Silma kahjustused*		
Silmalau turse	Sage	
Silmaümbruse turse	Sage	
Keemiline konjunktiviit, sarvkesta põletus**	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Silmavalu	Aeg-ajalt	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Manustamiskoha erosioon	Väga sage	Väga sage
Vesivillid manustamiskohal	Väga sage	Väga sage
Manustamiskoha paistetus	Väga sage	Väga sage
Manustamiskoha eksfoliatsioon	Väga sage	Väga sage
Manustamiskoha korbatamine	Väga sage	Väga sage
Erüteem manustamiskohal	Väga sage	Väga sage
Valu manustamiskohal***	Väga sage	Sage
Sügelus manustamiskohal	Sage	Sage
Ärritus manustamiskohal	Sage	Sage
Eritis manustamiskohal	Aeg-ajalt	
Paresteesia manustamiskohal	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Manustamiskoha haavand	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Pigmentatsiooni muutused manustamiskohal	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Soojatunne manustamiskohal		Aeg-ajalt
Manustamiskoha armistumine	Harv	Harv

*: Manustamiskoha paistetus näol ja peanahal võib kanduda silmapiirkonda

** : Juhuslik kokkupuude silmadega: turustamisjärgselt on teatatud keemilisest konjunktiviidist ja sarvkesta põletusest seoses ravimi juhusliku sattumisega silma (silma kokkupuute ennetamise kohta vt lõigud 4.2 ja 4.4)

***: Sealhulgas põletustunne manustamiskohal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Paikseid nahareaktsioone, mida esines sagedusega > 1% nii näol/peanahal kui ka rindkerel/jäsemetel, esines vastavalt järgmiste sagedustega: erütem manustamiskohal (94% ja 92%), manustamiskoha eksfoliatsioon (85% ja 90%), manustamiskoha korbatamine (80% ja 74%), manustamiskoha paistetus (79% ja 64%), vesivillid manustamiskohal (13% ja 20%), pustulid manustamiskohal (43% ja 23%) ja erosioon manustamiskohal (31% ja 25%).

Raskeid paikseid nahareaktsioone esines näol ja peanahal 29% esinemissagedusega ning rindkerel ja jäsemetel 17% esinemissagedusega. Raskeid paikseid nahareaktsioone, mida esines nii näol/peanahal kui ka rindkerel/jäsemetel sagedusega > 1%, esines vastavalt järgmiste sagedustega: erütem manustamiskohal (24% ja 15%), manustamiskoha eksfoliatsioon (9% ja 8%), manustamiskoha korbatamine (6% ja 4%), manustamiskoha paistetus (5% ja 3%) ja pustulid manustamiskohal (5% ja 1%).

Pikaajaline järelkontroll

57. päevaks täieliku paranemise saavutanud 198 patsienti (kellest 184 raviti Picatoga ja 14 raviti vehiikliga) jälgiti veel 12 kuud. Teises uuringus randomiseeriti 329 patsienti, keda esialgu raviti näo-/peanaha krüoterapiaga, kolme nädala möödumisel kasutama 150 µg/g Picatot (n = 158) või vehiiklit (n = 150) 3 päeva jooksul samas piirkonnas. 149 patsienti Picato rühmast ja 140 vehiikli rühmast jälgiti 12 kuu jooksul. Hilisemas uuringus raviti 450 patsienti esialgu 150 µg/g Picatoga ja nendest 134 patsienti randomiseeriti osalema 150 µg/g Picato teises ravikuuris ning patsiente jälgiti ravimi esmasest manustamisest 12 kuu jooksul.

Need tulemused ei muutnud Picato ohutusprofiili (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Picato üleannustamisel võib paiksete nahareaktsioonide esinemissagedus suurened. Üleannustamise ravi seisneb kliiniliste sümptomite ravis.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibiootikumid ja kemoterapeutikumid dermatoloogiliseks kasutamiseks, muud kemoterapeutikumid, ATC-kood: D06BX02.

Toimemehhanism

Ingenoolmebutaadi toimemehhanism aktiinilise keratoosi ravis tuleb veel täielikult välja selgitada. *In vivo* ja *in vitro* mudelid on näidanud ingenoolmebutaadi kahest toimemehhanismi: 1) paikse kahjustuse rakkude surma esilekutsumine ja 2) põletikulise reaktsiooni ergutamine, mida iseloomustab proinflammatoorsete tsütokiinide ja kemokiinide paikne tootmine ning immunokompetentsete rakkude infiltratsioon.

Farmakodünaamilised toimed

Kahest kliinilisest uuringust ingenoolmebutaadi bioloogilise toime kohta saadud tulemused on näidanud, et selle paikne manustamine tekitas epidermise nekroosi ja ulatusliku põletikulise reaktsiooni nii ravitud nahapiirkonna epidermises kui ka dermise pealmises kihis, ning neis domineerisid infiltratsioonid T-rakud, neutrofiilid ja makrofaagid. Harva esines dermise nekroosi. Ravitud piirkondade nahabiopsiate geeniekspressiooni profiilid näitavad põletikuliste reaktsioonide olemasolu ja reageerimist haavade tekkimisele, mis on kooskõlas ka histoloogiliste hindamiste tulemustega.

Ravitud naha mitteinvasiivne uurimine konfokaalse peegelmikroskoobiga näitas, et ingenoolmebutaadi toimel tekkinud nahamuutused olid pöörduvad ning et kõik mõõdetud parameetrid normaliseerusid peaaegu täielikult 57. päevaks pärast ravi, mida toetavad ka kliinilised tulemused ja loomkatsed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kolmel järjestikusel päeval näo- või peanahale kantud Picato 150 µg/g efektiivsust ja ohutust uuriti kahes topeltpimedas vehiikliga kontrollitud kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud 547 täiskasvanud patsienti. Samuti uuriti kahel järjestikusel päeval rindkerele ja jäsemetele kantud Picato 500 µg/g efektiivsust ja ohutust kahes topeltpimedas vehiikliga kontrollitud kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud 458 täiskasvanud patsienti. Patsiendid jätkasid uuringus osalemist 8-nädalase järelkontrolli perioodi jooksul, mil nad naasid kliinikusse vaatluste ja ravimi ohutusseire läbiviimiseks. Efektiivsust, mida mõõdeti täieliku ja osalise paranemise esinemissagedusega, aga ka keskmise vähenemisega protsentides, hinnati 57. päeval (vt tabel 2).

Patsientidel oli 4 kuni 8 kliiniliselt tüüpilist, nähtavat, diskreetset, mittehüperkeratootilist, mittehüpertroofilist aktiinilise keratoosi kahjustust 25 cm² suuruses näo- või peanahal või rindkerel või jäsemetel paiknevas ühtses ravipiirkonnas. Igal kavakohasel annustamispäeval kanti uuritavat geeli kogu ravipiirkonnale.

Ravisoostumuse määr oli suur, kuna 98% patsientidest osales uuringus lõpuni.

Uuringus osalevate patsientide vanus oli 34 kuni 89 aastat (keskmiselt 64 ja 66 aastat vastavalt ravimi kahele toimeainekogusele) ning 94% oli Fitzpatricku I, II või III nahatüüp.

57. päevaks oli täieliku ja osalise paranemise esinemissagedus Picatoga ravitud patsientide hulgas suurem kui patsientidel, keda raviti vehiikelgeeliga ($p < 0,001$). Aktiinilise keratoosi kahjustuste vähenemisprotsendi mediaan oli ingenoolmebutaadiga ravitud grupil suurem kui vehiiklit kasutaval grupil (vt tabel 2).

Tabel 2. Täieliku ja osalise paranemise esinemissagedus ja aktiivse keratoosi kahjustuste vähenemisprotsendi (%) mediaan

	Näo- ja peanahk		Rindkere ja jäsemed	
	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehiikel (n = 270)	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehiikel (n = 232)
Täieliku paranemise esinemissagedus ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Osalise paranemise esinemissagedus ^b (≥ 75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Vähenemisprotsendi mediaan ^c	83%	0%	75%	0%

^a Täieliku paranemise esinemissagedust määratleti nende patsientide osakaaluna, kelle ravi piirkonnas polnud ühtki (st null) kliiniliselt nähtavat aktiivse keratoosi kahjustust.

^b Osalise paranemise esinemissagedust määratleti nende patsientide osakaaluna, kellel paranes 75% või rohkem *lähtevisiidil* registreeritud aktiivse keratoosi kahjustustest.

^c Aktiivse keratoosi kahjustuste vähenemisprotsendi (%) mediaan võrreldes *lähtevisiidil* registreerituga.

^d $p < 0,001$; võrreldes vehiikliga, kasutati logistilist regressiooni ning tunnused mudelis olid ravi, uuring ja anatoomiline asukoht.

Efektiivsuse tase varieerus erinevate anatoomiliste asukohtade lõikes. Igas asukohas olid täieliku ja osalise paranemise esinemissagedused ingenoolmebutaadiga ravitud rühmas suuremad kui vehiikliga ravitud rühmas (vt tabelleid 3 ja 4).

Tabel 3. 57. päevaks täieliku ja osalise paranemise näol ja peanahal saavutanud uuringus osalejate arv ja osakaal (95% usaldusvahemik)

	Täielik paranemine		Osaline paranemine (≥ 75%)	
	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehiikel (n = 270)	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehiikel (n = 270)
Nägu	104/220 47% (41–54%)	9/220 4% (2–8%)	157/220 71% (65–77%)	18/220 8% (5–13%)
Peanahk	13/57 23% (13–36%)	1/50 2% (0–11%)	20/57 35% (23–49%)	2/50 4% (1–14%)

Tabel 4. 57. päevaks täieliku ja osalise paranemise rindkerel ja jäsemetel saavutanud uuringus osalejate arv ja osakaal (95% usaldusvahemik)

	Täielik paranemine		Osaline paranemine (≥ 75%)	
	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehiikel (n = 232)	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehiikel (n = 232)
Käsivars	49/142 35% (27–43%)	7/149 5% (2–9%)	75/142 53% (44–61%)	11/149 7% (4–13%)
Käesalg	10/54 19% (9–31%)	0/56 0% (0–6%)	16/54 30% (18–44%)	1/56 2% (0–10%)
Rindkere	11/14 79% (49–95%)	2/11 18% (2–52%)	12/14 86% (57–98%)	2/11 18% (2–52%)
Muu ^a	7/16 44% (20–70%)	2/16 13% (2–38%)	8/16 50% (25–75%)	2/16 13% (2–38%)

^a Muude hulka kuuluvad õlg, selg, säär.

Picato 150 µg/g 3-päevase või Picato 500 µg/g 2-päevase ravikuuri ohutust hinnati kuni 57. päevani, enamik esinenud kõrvaltoimetest ja paiksetest nahareaktsioonidest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja kõik paranesis ilma tüsistusteta.

Picatot saavatel patsientidel täheldati statistiliselt olulisi positiivseid erinevusi patsiendi teatud ravitulemustes võrreldes vehiikelgeeli saavate patsientidega. Ingenoolmebutaati saavates gruppides täheldati kõrgemaid keskmisi patsiendi üldrahulolu skoori, mis näitavad suuremat üldrahulolu võrreldes vehiiklit saavate gruppidega ($p < 0,001$), mõõdetuna ravimiga rahulolu küsimustikuga (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* – TSQM).

Pikaajaline efektiivsus

Viidi läbi kolm pikaajalist, 1 aasta kestnud prospektiivset vaatlus- ja jätku-uuringut jätkuva efektiivsuse hindamiseks ravipiirkonnas aktiivse keratoosi kahjustuste taastekke seirega ning Picato ravi saanud patsientide ohutuse hindamiseks. Ühes uuringus olid patsiendid, kelle näo- või peanaha raviti kolme päeva jooksul geeliga Picato 150 µg/g, ning kahes uuringus olid patsiendid, kelle rindkere või jäsemeid raviti kahe päeva jooksul geeliga Picato 500 µg/g. Ainult need patsiendid, kelle ravipiirkond paranes III faasi uuringute lõpuks (57. päevaks) täielikult, sobisid pikaajalisse jätku-uuringusse. Patsiente jälgiti 12 kuu jooksul iga 3 kuu järel (vt tabelit 5).

Tabel 5. Aktiivse keratoosi kahjustuste taastekke esinemissagedus		
	Picato 150 µg/g geel Näo- ja peanahk (n = 108)	Picato 500 µg/g geel Rindkere ja jäsemed (n = 76^c)
Taastekke esinemissagedus, 12 kuud Kaplan-Meieri hinnang (95% usaldusvahemik) ^a	53,9% (44,6–63,7)	56,0% (45,1–67,6)
Kahjustustepõhine taastekke esinemissagedus ^b , 12 kuud Keskmine (standardhälve)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
^a Taastekke esinemissagedus on Kaplan-Meieri (KM) hinnang uuringu teataval visiitküüepäeval, väljendatud protsentides (95% usaldusvahemik). Taasteket määratleti mis tahes kindlaks tehtud aktiivse keratoosi kahjustuse esinemisena varem ravitud piirkonnas patsientidel, kellel saavutati eelnenud III faasi uuringute käigus 57. päevaks täielik paranemine.		
^b Iga patsiendi kahjustustepõhise taastekke esinemissagedust määratleti 12. kuul esinevate aktiivse keratoosi kahjustuste arvu ning eelnenud III faasi uuringute <i>lähtevisiidil</i> esinenud kahjustuste arvu suhtena.		
^c Neist uuringus osalejatest oli 38 saanud eelnevat ravi vehiikelkontrolliga III faasi uuringus ja 38 uuringus osalejat oli varem saanud ravi kontrollimata III faasi uuringus.		

Lamerakk-kartsinoomiks arenemise oht

Uuringu lõpus (57. päeval) oli aktiivse keratoosi kliinilistes uuringutes ingenoolmebutaatgeeliga lamerakk-kartsinoomi esinemissagedus ravitud piirkonnas võrreldav ingenoolmebutaatgeeliga ravitud patsientidel (0,3%, 3 patsienti 1165-st) ja vehiikliga ravitud patsientidel (0,3%, 2 patsienti 632-st).

Kolmes pikaajalises, 1 aasta kestnud prospektiivses vaatlus- ja jätku-uuringus ei esinenud ravipiirkonnas lamerakk-kartsinoomi ühelgi patsiendil (0 patsienti 184-st, keda varem raviti ingenoolmebutaatgeeliga).

Kogemused rohkem kui ühe ravikuuriga

Topeltpimedas vehiikliga kontrollitud uuringus manustati kuni kaks 150 µg/g Picato ravikuuri 450 patsiendile, kellel oli 4...8 AK kahjustust näo- või peanaha 25 cm² ravipiirkonnas. Patsiendid, kelle ravipiirkonnas esimese 8-nädalase ravikuuri jooksul kõik AK kahjustused täielikult ei kadunud, randomiseeriti osalema teises Picato või vehiikliga ravikuuris. Patsiendid, kellel esimese ravikuuri toimet kahjustused täielikult kadusid, käisid järelkontrollil 26. ja 44. nädalal ja kui kahjustused ravipiirkonnas taastekkisid, randomiseeriti nad osalema teises ravikuuris. Kõigil patsientidel hinnati efektiivsust 8 nädalat pärast randomiseerimist. Esimene ravikuur, mis oli avatud, andis tulemuseks

kahjustuste täieliku kadumise määra 62% (277/450). Randomiseeritud ja pimemenetlusega teise ravikuuri tulemused on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Kahjustuste täielik kadumine^a ravipiirkonnas 8 nädalat pärast randomiseerimist ja 12. kuul				
	Ravipiirkond püsis kahjustusteta^c		Kahjustuste taasteke ravipiirkonnas^d	
	Picato 150 µg/g geel (n = 92)	Vehiikel (n = 49)	Picato 150 µg/g geel (n = 42)	Vehiikel (n = 20)
8 nädalat pärast randomiseerimist	47% (43) (p = 0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p = 0,013 ^b)	25% (5)
12. kuu	18% (17) (p = 0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p = 0,10 ^b)	15% (3)

^a Täieliku paranemise esinemissagedust määratleti nende patsientide osakaaluna, kelle ravipiirkonnas polnud ühtki (st null) kliiniliselt nähtavat aktiivset keratoosi kahjustust.

^b Cochran-Mantel-Haenszeli test, mis võrdles Picato 150 µg/g geeli vehiikliga, arvestades anatoomilist piirkonda (näo-/peanahk) ja riiki.

^c Patsiendid, kellel esimene ravikuur ei viinud kõigi AK kahjustuste täieliku kadumiseni ravipiirkonnas.

^d Patsiendid, kellel esimene ravikuur viis kahjustuste täieliku kadumiseni, aga kellel kahjustused ravipiirkonnas taastekkisid kas 26. või 44. nädalal.

Näo- ja peanaha aktiivne keratoos, järjestikune kasutamine pärast krüoteraapiat

Kahe haruga uuringus randomiseeriti 329 näo- või peanaha AK-ga täiskasvanud patsienti 150 µg/g Picato geeliga või vehiikliga ravirühma 3 nädalat pärast ravipiirkonna kõigi nähtavate kahjustuste krüoteraapiat. Uuringusse värvati patsiendid, kellel oli ühtses ravipiirkonnas 4 kuni 8 kliiniliselt tüüpilist, nähtavat, diskreetset mittehüpertroofilist ja mittehüperkeratootilist AK kahjustust 25 cm².

Üksteist nädalat pärast lähteviisi, st 8 nädalat pärast Picato geeli või vehiikli kasutamist, oli täieliku paranemise esinemissagedus Picato geeli rühma randomiseeritud patsientide hulgas 61% ja vehiikli rühma patsientide hulgas 49%. 12. kuul olid täieliku paranemise esinemissagedused neis rühmades vastavalt 31% ja 19%. AK kahjustuste arvu vähenemise protsent Picato rühmas oli 11. nädalal 83% ja 12. kuul 57% ning vehiikli rühmas oli see 11. nädalal 78% ja 12. kuul 42%. AK kahjustuste keskmine arv Picato rühmas oli lähteviisiidil 5,7, 11. nädalal 0,8 ja 12. kuul 0,9, võrreldes vehiikli rühma samade aegade väärtustega 5,8, 1,0 ja 1,2. Uuringu ohutusosalased tulemused olid võrreldavad monoteraapiana kasutatava 150 µg/g Picato geeli ohutusprofiiliga.

Kogemused suurema ala ravimisega

Topeltpimedas, vehiikliga kontrollitud uuringus süsteemse kokkupuute hindamiseks kanti geeli Picato 500 µg/g neljast tuubist 100 cm² suurusele ühtsele ravipiirkonnale üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval. Tulemused näitasid, et süsteemset imendumist ei toimu. Picato 500 µg/g oli hästi talutav, kui seda kanti ühtsele 100 cm² suurusele ravipiirkonnale rindkerel ja jäsemetel.

Topeltpimedas vehiikliga kontrollitud uuringus kanti rindkerel ja jäsemetel esinevate AK-ga patsientidele 600 µg/g ingenoolmebutaatgeeli sisaldavat uuringuravimit 250 cm² suurusele nahapiirkonnale üks kord päevas kahel, kolmel või neljal järjestikusel päeval. Uuring hõlmas suurt gruppi raske päikesepõletusega patsiente. 163-st uuringus osalenud ingenoolmebutaatgeeli sisaldava uuringuravimiga ravitud patsiendist 12 teatasid 16 nahakasvaja juhust ravipiirkonnas (1 lamerakk kartsinoom, 1 Bowen'i tõbi ja 14 keratoakantoomi), võrreldes 0 juhuga 61 vehiikelravimi kasutaja hulgas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Picatoga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta aktiinilise keratoosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Eakad

Ingenoolmebutaatgeeliga läbi viidud aktiinilise keratoosi kliiniliste uuringute käigus Picatoga ravitud 1165-st patsiendist olid 656 patsienti (56%) 65-aastased ja vanemad ning 241 patsienti (21%) olid 75-aastased ja vanemad. Üldisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses nooremate ja eakamate patsientide vahel ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ingenoolmebutaadi ja selle metaboliitide süsteemset farmakokineetilist profiili ei ole inimestel iseloomustatud, kuna puudub määratav täisvere kontsentratsioon pärast kutaanset manustamist.

Imendumine

Geeli Picato 500 µg/g kandmisel neljast tuubist 100 cm² suurusele piirkonnale aktiinilise keratoosiga patsientide käevarre dorsaalosal üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval süsteemset imendumist alumisel avastamispiiril (0,1 ng/ml) ega kõrgemal ei täheldatud.

In vitro uuringu tulemused näitavad, et ingenoolmebutaat ei inhibeeri ega indutseeri inimese tsütokroom P450 isovorme.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliinilised ohutusuurinud näitavad, et ingenoolmebutaatgeeli kutaanne manustamine on hästi talutav, võimalikud nahaärritused on pöörduvad ja selle süsteemse toksilisuse oht on ebaoluline, kui järgida soovitatud kasutustingimusi.

Rottidel ei seostatud ingenoolmebutaati mõjudega loote arengule, kui seda manustati intravenoosselt annustes kuni 5 µg/kg päevas (30 µg/m² päevas). Küülikutel ei tekkinud suuremaid anomaaliaid. Ravitud emasloomade loodetes täheldati väiksemaid loote anomaaliaid või variatsioone annuse 1 µg/kg päevas (12 µg/m² päevas) korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

isopropüülalkohol
hüdrosüetüülselluloos
sidrunhappe monohüdraat
naatriumtsitraat
bensüülalkohol
puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Tuubid tuleb pärast esmast avamist ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üheannuselised lamineeritud tuubid, mille sisepinna moodustab suure tihedusega polüetüleen (HDPE) kiht ja barjäärikiht on alumiiniumist. Korgid on suure tihedusega polüetüleenist (HDPE).

Picato 150 µg/g geel on saadaval karbis, mis sisaldab 3 tuubi, igas tuubis on 0,47 g geeli.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/796/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. juuli 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Picato 500 mikrogrammi/g geel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm geeli sisaldab 500 µg ingenoolmebutaati. Üks tuub sisaldab 235 µg ingenoolmebutaati 0,47 g geelis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Geel.
Selge värvitu geel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Picato on näidustatud mittehüperkeratootilise, mittehüpertroofilise aktiinilise keratoosi kutaanseks raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Rindkere ja jäsemete aktiiniline keratoos täiskasvanutel

Üks tuub Picato 500 µg/g geeli (sisaldab 235 µg ingenoolmebutaati) tuleb kanda üks kord ööpäevas haigestunud piirkonnale 2 järjestikuse päeva jooksul.

Optimaalset ravimõju saab hinnata ligikaudu 8 nädalat pärast ravimist.

Kui 8 nädalat hiljem tehtava järelkontrolli käigus ilmneb puudulik ravivastus või kui selle kontrolli hetkeks taandunud kahjustused ilmnevad uuesti järgmiste kontrollide käigus, võib teha Picatoga korduva ravikuuri.

Lapsed

Puudub Picato asjakohane kasutus lastel.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.1).

Nõrgenenud immuunsüsteemiga patsiendid

Kliinilised andmed nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientide ravi kohta puuduvad, kuid süsteemsed riskid ei ole tõenäolised, sest ingenoolmebutaati süsteemselt ei imendu.

Manustamisviis

Ühe tuubi sisu katab ravipiirkonna pindalaga 25 cm² (nt 5 cm x 5 cm). Tuub on ainult ühekordseks kasutamiseks ja tuleb pärast kasutamist ära visata (vt lõik 6.6).

Geel tuleb tuubist pigistada sõrmeotsale ja määrada ühtlaselt üle kogu ravipiirkonna ning lasta kuivada 15 minutit. Ühe tuubi sisu tuleb kasutada ühel 25 cm² suurusel ravipiirkonnal. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kaela raviks:

Kui üle poole ravitavast piirkonnast asub kaela ülasaosas, tuleb näo- ja peanaha puhul kasutada annustamisel Picato 150 µg/g geeli. Kui üle poole ravitavast piirkonnast asub kaela alaosas, tuleb rindkere ja jäsemete puhul kasutada annustamisel Picato 500 µg/g geeli.

Kui näo või peanahaga ravitakse samaaegselt muud piirkonda kehatüvel või jäsemetel, tuleb patsientidele meelde tuletada, et nad veenduksid, et kasutavad õige kontsentratsiooniga ravimit. Tuleb olla ettevaatlik, et Picato 500 µg/g geeli ei kantaks näole või peanahale, kuna sel juhul võivad sagedana naha lokaalsed reaktsioonid.

Patsientidele tuleb selgitada, et nad peavad kohe pärast Picato pealekandmist seebi ja veega käsi pesema, pesta tuleb ka lokaalsete pealekandmistega vahepeal, kui patsient kasutab erineva kontsentratsiooniga ravimeid. Käte ravimise korral tuleb pesta ainult geeli pealekandmiseks kasutatud sõrmeotsa.

Ravipiirkonna pesemist ja puudutamist tuleb vältida 6 tunni jooksul pärast Picato pealekandmist. Pärast selle aja möödumist võib ravitavat piirkonda pesta pehmetoimelise seebi ja veega.

Picatot ei tohi peale kanda kohe pärast duši all käimist või vähem kui 2 tunni jooksul enne magamaminekut.

Ravipiirkonda ei tohi pärast Picato pealekandmist katta oklusiivse sidemega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kokkupuude silmadega

Kokkupuude silmadega võib põhjustada keemilist konjunktiviiti ja sarvkesta põletust. Patsiendid peavad pärast geeli pealekandmist ja ravipiirkonna puudutamist alati hoolikalt käsi pesema, et vältida geeli soovimatut sattumist silmadesse. Juhusliku kokkupuute korral loputada silmi kohe rohke veega ja patsient peab pöörduma arsti poole niipea kui võimalik. Pärast silmade juhuslikku kokkupuutumist Picatoga on tõenäoline silma kahjustuste teke, nt silmavalu, silmalau turse ja silmaümbruse turse (vt lõik 4.8).

Allaneelamine

Picatot ei tohi alla neelata. Juhusliku allaneelamise korral peab patsient jooma rohkesti vett ja pöörduma arsti poole.

Üldine

Picato pealekandmist ei soovitata enne, kui nahk on paranenud mis tahes eelnenud ravimpreparaadi kasutamisest või kirurgilisest ravist. Picatot ei tohi kanda lahtistele haavadele ega vigastatud nahale, kus nahabarjäär on kahjustatud.

Picatot ei tohi kasutada silmade läheduses, ninasõõrmete sisepinnal, kõrvade sisepinnal ega huultel.

Paiksed nahareaktsioonid

Pärast Picato kandmist nahale on tõenäoline paiksete nahareaktsioonide, nt erüteemi, ketendumise/kestendamise ja kooriku teke (vt lõik 4.8). Paiksed nahareaktsioonid on mööduvad ja esinevad harilikult 1 päeva jooksul ravi alustamisest ning saavutavad suurima intensiivsuse kuni 1 nädal pärast ravikuuri lõpetamist. Paiksed nahareaktsioonid harilikult taanduvad 2 nädala jooksul ravi alustamisest näo- ja peanahapiirkondade ravimisel ning 4 nädala jooksul ravi alustamisest rindkerel ja jäsemel. Ravivastust ei ole võimalik adekvaatselt hinnata, kuni paiksed nahareaktsioonid on taandunud.

Kokkupuude päikesekiirgusega

On tehtud uuringuid ultraviolettkiirguse mõju hindamiseks nahale pärast ingenoolmebutaatgeeli (100 µg/g) ühe- ja mitmekordset pealekandmist. Ingenoolmebutaatgeeli kasutamisel ei täheldatud valguse võimalikku ärritavat või allergilist mõju. Haiguse olemuse tõttu tuleb siiski vältida või minimeerida liigset kokkupuudet päikesevalgusega (sh päevituslambid ja solaariumid).

Keratoakantoom, basaarakuline kartsinoom, Bowenitõbi, lamerakk-kartsinoom

Turuletulekujärgses kliinilises uuringus ja turustamisjärgselt on teatatud keratoakantoomi, basaarakulise kartsinoomi, Bowenitõve ja lamerakk-kartsinoomi tekkest nahapiirkonnas, kus ravimit on kasutatud, mõne nädala kuni mõne kuu jooksul pärast ingenoolmebutaatgeeli kasutamist (vt lõik 5.1). Ingenoolmebutaadi kasutamisel peab olema ettevaatlik, kui patsiendil on varem esinenud pahaloomulisi nahakasvajaid. Tervishoiutöötajad peavad patsiente teavitama, et need oleksid ravipiirkonda tekkida võivate kahjustuste suhtes tähelepanelikud ja pöörduksid nende tekkimisel viivitamatult arsti poole.

Aktiinilise keratoosi ravi

Aktiinilise keratoosi puhul kliiniliselt ebatüüpiliste kahjustuste või pahaloomulise kasvaja kahtluse korral tuleb sobiva ravi määramiseks võtta biopsia.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Koostoimet süsteemselt imenduvate ravimpreparaatidega peetakse ebatõenäoliseks, kuna Picato ei imendu süsteemselt.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ingenoolmebutaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud vähest toksilisust embrüole/lootele (vt lõik 5.3). Risk ingenoolmebutaadiga kutaanset ravi saavatele inimestele arvatakse olevat ebatõenäoline, kuna Picato ei imendu süsteemselt. Ettevaatusmeetmena on parem vältida Picato kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole oodata, kuna Picato ei ole süsteemselt imenduv. Imetavat ema tuleks hoiatada, et tema vastsündinu/imik ei tohi ravitud piirkonnaga füüsiliselt kokku puutuda 6 tunni jooksul pärast Picato pealekandmist.

Fertiilsus

Ingenoolmebutaadiga ei ole tehtud fertiilsuse uuringuid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Picatul ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on paiksed nahareaktsioonid, sh erüteem, ketendumine/kestendamine, kooriku teke, paistetus, vesivillide/pustulite teke ning erosioon/haavandumine ingenoolmebutaatgeeli pealekandmiskohal, vt MedDRA termineid tabelis 1. Pärast ingenoolmebutaadi pealekandmist tekkis enamikul patsientidel (> 95%) üks või mitu paikset nahareaktsiooni. Näo- ja peanaha ravimisel on esinenud infektsiooni manustamiskohal.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on näidatud Picatoga, 150 µg/g või 500 µg/g, kokkupuute tulemused 499 aktiivse keratoosiga patsiendil, keda raviti neljas vehiikliga kontrollitud III faasi uuringus, millesse kaasati kokku 1002 patsienti ja turustamisjärgsed aruanded. Patsiente raviti paikset (piirkonda pindalaga 25 cm²) Picatoga kontsentratsiooniga 150 µg/g või 500 µg/g või vehiikliga üks kord ööpäevas vastavalt kolmel või kahel järjestikusel päeval.

Allpool toodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed MedDRA-organsüsteemi klasside ja anatoomilise asukoha järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on klassifitseeritud järgnevalt:

väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Iga esinemissageduse rühma puhul esitatakse kõrvaltoimed tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed MedDRA-organsüsteemi klasside järgi		
	Esinemissagedus	
Organsüsteemi klass	Nägu ja peanahk	Rindkere ja jäsemed
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Pustulid manustamiskohal	Väga sage	Väga sage
Infektsioon manustamiskohal	Sage	
Immuunsüsteemi häired		
Ülitundlikkus (sealhulgas angioödeem)	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired		
Peavalu	Sage	
Silma kahjustused*		
Silmalau turse	Sage	
Silmaümbruse turse	Sage	
Keemiline konjunktiviit, sarvkesta põletus**	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Silmavalu	Aeg-ajalt	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Manustamiskoha erosioon	Väga sage	Väga sage
Vesivillid manustamiskohal	Väga sage	Väga sage
Manustamiskoha paistetus	Väga sage	Väga sage
Manustamiskoha eksfoliatsioon	Väga sage	Väga sage
Manustamiskoha korbatamine	Väga sage	Väga sage
Erüteem manustamiskohal	Väga sage	Väga sage
Valu manustamiskohal***	Väga sage	Sage
Sügelus manustamiskohal	Sage	Sage
Ärritus manustamiskohal	Sage	Sage
Eritis manustamiskohal	Aeg-ajalt	
Paresteesia manustamiskohal	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Manustamiskoha haavand	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Pigmentatsiooni muutused manustamiskohal	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Soojatunne manustamiskohal		Aeg-ajalt
Manustamiskoha armistumine	Harv	Harv

*: Manustamiskoha paistetus näol ja peanahal võib kanduda silmapiirkonda

** : Juhuslik kokkupuude silmadega: turustamisjärgselt on teatatud keemilisest konjunktiviidist ja sarvkesta põletusest seoses ravimi juhusliku sattumisega silma (silma kokkupuute ennetamise kohta vt lõigud 4.2 ja 4.4)

***: Sealhulgas põletustunne manustamiskohal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Paikseid nahareaktsioone, mida esines sagedusega > 1% nii näol/peanahal kui ka rindkerel/jäsemetel, esines vastavalt järgmiste sagedustega: erüteem manustamiskohal (94% ja 92%), manustamiskoha eksfoliatsioon (85% ja 90%), manustamiskoha korbatamine (80% ja 74%), manustamiskoha paistetus (79% ja 64%), vesivillid manustamiskohal (13% ja 20%), pustulid manustamiskohal (43% ja 23%) ja erosioon manustamiskohal (31% ja 25%).

Raskeid paikseid nahareaktsioone esines näol ja peanahal 29% esinemissagedusega ning rindkerel ja jäsemetel 17% esinemissagedusega. Raskeid paikseid nahareaktsioone, mida esines nii näol/peanahal kui ka rindkerel/jäsemetel sagedusega > 1%, esines vastavalt järgmiste sagedustega: erüteem manustamiskohal (24% ja 15%), manustamiskoha eksfoliatsioon (9% ja 8%), manustamiskoha korbatamine (6% ja 4%), manustamiskoha paistetus (5% ja 3%) ja pustulid manustamiskohal (5% ja 1%).

Pikaajaline järelkontroll

57. päevaks täieliku paranemise saavutanud 198 patsienti (kellest 184 raviti Picatoga ja 14 raviti vehiikliga) jälgiti veel 12 kuud. Teises uuringus randomiseeriti 329 patsienti, keda esialgu raviti näo-/peanaha krioterapiaga, kolme nädala möödumisel kasutama 150 µg/g Picatot (n = 158) või vehiiklit (n = 150) 3 päeva jooksul samas piirkonnas. 149 patsienti Picato rühmast ja 140 vehiikli rühmast jälgiti 12 kuu jooksul. Hilisemas uuringus raviti 450 patsienti esialgu 150 µg/g Picatoga ja nendest 134 patsienti randomiseeriti osalema 150 µg/g Picato teises ravikuuris ning patsiente jälgiti ravimi esmasest manustamisest 12 kuu jooksul.

Need tulemused ei muutnud Picato ohutusprofiili (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Picato üleannustamisel võib paiksete nahareaktsioonide esinemissagedus suurened. Üleannustamise ravi seisneb kliiniliste sümptomite ravis.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibiootikumid ja kemoterapeutikumid dermatoloogiliseks kasutamiseks, muud kemoterapeutikumid, ATC-kood: D06BX02.

Toimemehhanism

Ingenoolmebutaadi toimemehhanism aktiinilise keratoosi ravis tuleb veel täielikult välja selgitada. *In vivo* ja *in vitro* mudelid on näidanud ingenoolmebutaadi kahest toimemehhanismi: 1) paikse kahjustuse rakkude surma esilekutsumine ja 2) põletikulise reaktsiooni ergutamine, mida iseloomustab proinflammatoorsete tsütokiinide ja kemokiinide paikne tootmine ning immunokompetentsete rakkude infiltratsioon.

Farmakodünaamilised toimed

Kahest kliinilisest uuringust ingenoolmebutaadi bioloogilise toime kohta saadud tulemused on näidanud, et selle paikne manustamine tekitas epidermise nekroosi ja ulatusliku põletikulise reaktsiooni nii ravitud nahapiirkonna epidermises kui ka dermise pealmises kihis, ning neis domineerisid infiltratsioonid T-rakud, neutrofiilid ja makrofaagid. Harva esines dermise nekroosi. Ravitud piirkondade nahabiopsiate geeniekspressiooni profiilid näitavad põletikuliste reaktsioonide olemasolu ja reageerimist haavade tekkimisele, mis on kooskõlas ka histoloogiliste hindamiste tulemustega.

Ravitud naha mitteinvasiivne uurimine konfokaalse peegelmikroskoobiga näitas, et ingenoolmebutaadi toimel tekkinud nahamuutused olid pöörduvad ning et kõik mõõdetud parameetrid normaliseerusid peaaegu täielikult 57. päevaks pärast ravi, mida toetavad ka kliinilised tulemused ja loomkatsed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kolmel järjestikusel päeval näo- või peanahale kantud Picato 150 µg/g efektiivsust ja ohutust uuriti kahes topeltpimedas vehiikliga kontrollitud kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud 547 täiskasvanud patsienti. Samuti uuriti kahel järjestikusel päeval rindkerele ja jäsemetele kantud Picato 500 µg/g efektiivsust ja ohutust kahes topeltpimedas vehiikliga kontrollitud kliinilises uuringus, millesse oli kaasatud 458 täiskasvanud patsienti. Patsiendid jätkasid uuringus osalemist 8-nädalase järelkontrolli perioodi jooksul, mil nad naasid kliinikusse vaatluste ja ravimi ohutusseire läbiviimiseks. Efektiivsust, mida mõõdeti täieliku ja osalise paranemise esinemissagedusega, aga ka keskmise vähenemisega protsentides, hinnati 57. päeval (vt tabel 2).

Patsientidel oli 4 kuni 8 kliiniliselt tüüpilist, nähtavat, diskreetset, mittehüperkeratootilist, mittehüpertroofilist aktiinilise keratoosi kahjustust 25 cm² suuruses näo- või peanahal või rindkerel või jäsemetel paiknevas ühtses ravipiirkonnas. Igal kavakohasel annustamispäeval kanti uuritavat geeli kogu ravipiirkonnale.

Ravisoostumuse määr oli suur, kuna 98% patsientidest osales uuringus lõpuni.

Uuringus osalevate patsientide vanus oli 34 kuni 89 aastat (keskmiselt 64 ja 66 aastat vastavalt ravimi kahele toimeainekogusele) ning 94% oli Fitzpatricku I, II või III nahatüüp.

57. päevaks oli täieliku ja osalise paranemise esinemissagedus Picatoga ravitud patsientide hulgas suurem kui patsientidel, keda raviti vehiikelgeeliga ($p < 0,001$). Aktiinilise keratoosi kahjustuste vähenemisprotsendi mediaan oli ingenoolmebutaadiga ravitud grupil suurem kui vehiiklit kasutaval grupil (vt tabel 2).

Tabel 2. Täieliku ja osalise paranemise esinemissagedus ja aktiivse keratoosi kahjustuste vähenemisprotsendi (%) mediaan

	Näo- ja peanahk		Rindkere ja jäsemed	
	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehiikel (n = 270)	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehiikel (n = 232)
Täieliku paranemise esinemissagedus ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Osalise paranemise esinemissagedus ^b (≥ 75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Vähenemisprotsendi mediaan ^c	83%	0%	75%	0%

^a Täieliku paranemise esinemissagedust määratleti nende patsientide osakaaluna, kelle ravi piirkonnas polnud ühtki (st null) kliiniliselt nähtavat aktiivse keratoosi kahjustust.

^b Osalise paranemise esinemissagedust määratleti nende patsientide osakaaluna, kellel paranes 75% või rohkem *lähtevisiidil* registreeritud aktiivse keratoosi kahjustustest.

^c Aktiivse keratoosi kahjustuste vähenemisprotsendi (%) mediaan võrreldes *lähtevisiidil* registreerituga.

^d $p < 0,001$; võrreldes vehiikliga, kasutati logistilist regressiooni ning tunnused mudelis olid ravi, uuring ja anatoomiline asukoht.

Efektiivsuse tase varieerus erinevate anatoomiliste asukohtade lõikes. Igas asukohas olid täieliku ja osalise paranemise esinemissagedused ingenoolmebutaadiga ravitud rühmas suuremad kui vehiikliga ravitud rühmas (vt tabelleid 3 ja 4).

Tabel 3. 57. päevaks täieliku ja osalise paranemise näol ja peanahal saavutanud uuringus osalejate arv ja osakaal (95% usaldusvahemik)

	Täielik paranemine		Osaline paranemine (≥ 75%)	
	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehiikel (n = 270)	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehiikel (n = 270)
Nägu	104/220 47% (41–54%)	9/220 4% (2–8%)	157/220 71% (65–77%)	18/220 8% (5–13%)
Peanahk	13/57 23% (13–36%)	1/50 2% (0–11%)	20/57 35% (23–49%)	2/50 4% (1–14%)

Tabel 4. 57. päevaks täieliku ja osalise paranemise rindkerel ja jäsemetel saavutanud uuringus osalejate arv ja osakaal (95% usaldusvahemik)

	Täielik paranemine		Osaline paranemine (≥ 75%)	
	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehiikel (n = 232)	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehiikel (n = 232)
Käsivars	49/142 35% (27–43%)	7/149 5% (2–9%)	75/142 53% (44–61%)	11/149 7% (4–13%)
Käeselg	10/54 19% (9–31%)	0/56 0% (0–6%)	16/54 30% (18–44%)	1/56 2% (0–10%)
Rindkere	11/14 79% (49–95%)	2/11 18% (2–52%)	12/14 86% (57–98%)	2/11 18% (2–52%)
Muu ^a	7/16 44% (20–70%)	2/16 13% (2–38%)	8/16 50% (25–75%)	2/16 13% (2–38%)

^a Muude hulka kuuluvad õlg, selg, säär.

Picato 150 µg/g 3-päevase või Picato 500 µg/g 2-päevase ravikuuri ohutust hinnati kuni 57. päevani, enamik esinenud kõrvaltoimetest ja paiksetest nahareaktsioonidest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja kõik paranesid ilma tüsistusteta.

Picatot saavatel patsientidel täheldati statistiliselt olulisi positiivseid erinevusi patsiendi teatud ravitulemustes võrreldes vehiikelgeeli saavate patsientidega. Ingenoolmebutaati saavates gruppides täheldati kõrgemaid keskmisi patsiendi üldrahulolu skoori, mis näitavad suuremat üldrahulolu võrreldes vehiiklit saavate gruppidega ($p < 0,001$), mõõdetuna ravimiga rahulolu küsimustikuga (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* – TSQM).

Pikaajaline efektiivsus

Viidi läbi kolm pikaajalist, 1 aasta kestnud prospektiivset vaatlus- ja jätku-uuringut jätkuva efektiivsuse hindamiseks ravipiirkonnas aktiinilise keratoosi kahjustuste taastekke seirega ning Picato ravi saanud patsientide ohutuse hindamiseks. Ühes uuringus olid patsiendid, kelle näo- või peanaha raviti kolme päeva jooksul geeliga Picato 150 µg/g, ning kahes uuringus olid patsiendid, kelle rindkere või jäsemeid raviti kahe päeva jooksul geeliga Picato 500 µg/g. Ainult need patsiendid, kelle ravipiirkond paranes III faasi uuringute lõpuks (57. päevaks) täielikult, sobisid pikaajalisse jätku-uuringusse. Patsiente jälgiti 12 kuu jooksul iga 3 kuu järel (vt tabelit 5).

Tabel 5. Aktiinilise keratoosi kahjustuste taastekke esinemissagedus		
	Picato 150 µg/g geel Näo- ja peanahk (n = 108)	Picato 500 µg/g geel Rindkere ja jäsemed (n = 76^c)
Taastekke esinemissagedus, 12 kuud Kaplan-Meieri hinnang (95% usaldusvahemik) ^a	53,9% (44,6–63,7)	56,0% (45,1–67,6)
Kahjustustepõhine taastekke esinemissagedus ^b , 12 kuud Keskmine (standardhälve)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
^a Taastekke esinemissagedus on Kaplan-Meieri (KM) hinnang uuringu teataval visiidikuupäeval, väljendatud protsentides (95% usaldusvahemik). Taasteket määratleti mis tahes kindlaks tehtud aktiinilise keratoosi kahjustuse esinemisena varem ravitud piirkonnas patsientidel, kellel saavutati eelnenud III faasi uuringute käigus 57. päevaks täielik paranemine.		
^b Iga patsiendi kahjustustepõhise taastekke esinemissagedust määratleti 12. kuul esinevate aktiinilise keratoosi kahjustuste arvu ning eelnenud III faasi uuringute <i>lähtevisiidil</i> esinenud kahjustuste arvu suhtena.		
^c Neist uuringus osalejatest oli 38 saanud eelnevat ravi vehiikelkontrolliga III faasi uuringus ja 38 uuringus osalejat oli varem saanud ravi kontrollimata III faasi uuringus.		

Lamerakk-kartsinoomiks arenemise oht

Uuringu lõpus (57. päeval) oli aktiinilise keratoosi kliinilistes uuringutes ingenoolmebutaatgeeliga lamerakk-kartsinoomi esinemissagedus ravitud piirkonnas võrreldav ingenoolmebutaatgeeliga ravitud patsientidel (0,3%, 3 patsienti 1165-st) ja vehiikliga ravitud patsientidel (0,3%, 2 patsienti 632-st).

Kolmes pikaajalises, 1 aasta kestnud prospektiivses vaatlus- ja jätku-uuringus ei esinenud ravipiirkonnas lamerakk-kartsinoomi ühelgi patsiendil (0 patsienti 184-st, keda varem raviti ingenoolmebutaatgeeliga).

Kogemused rohkem kui ühe ravikuuriga

Topeltpimedas vehiikliga kontrollitud uuringus manustati kuni kaks 150 µg/g Picato ravikuuri 450 patsiendile, kellel oli 4...8 AK kahjustust näo- või peanaha 25 cm² ravipiirkonnas. Patsiendid, kellel ravipiirkonnas esimese 8-nädalase ravikuuri jooksul kõik AK kahjustused täielikult ei kadunud, randomiseeriti osalema teises Picato või vehiikliga ravikuuris. Patsiendid, kellel esimese ravikuuri toimetel kahjustused täielikult kadusid, käisid järelkontrollil 26. ja 44. nädalal ja kui kahjustused ravipiirkonnas taastekkisid, randomiseeriti nad osalema teises ravikuuris. Kõigil patsientidel hinnati efektiivsust 8 nädalat pärast randomiseerimist. Esimene ravikuur, mis oli avatud, andis tulemuseks

kahjustuste täieliku kadumise määra 62% (277/450). Randomiseeritud ja pimemenetlusega teise ravikuuri tulemused on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Kahjustuste täielik kadumine^a ravipiirkonnas 8 nädalat pärast randomiseerimist ja 12. kuul				
	Ravipiirkond püsis kahjustusteta^c		Kahjustuste taasteke ravipiirkonnas^d	
	Picato 150 µg/g geel (n = 92)	Vehiikel (n = 49)	Picato 150 µg/g geel (n = 42)	Vehiikel (n = 20)
8 nädalat pärast randomiseerimist	47% (43) (p = 0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p = 0,013 ^b)	25% (5)
12. kuu	18% (17) (p = 0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p = 0,10 ^b)	15% (3)

^a Täieliku paranemise esinemissagedust määratleti nende patsientide osakaaluna, kelle ravipiirkonnas polnud ühtki (st null) kliiniliselt nähtavat aktiivset keratoosi kahjustust.

^b Cochran-Mantel-Haenszeli test, mis võrdles Picato 150 µg/g geeli vehiikliga, arvestades anatoomilist piirkonda (näo-/peanahk) ja riiki.

^c Patsiendid, kellel esimene ravikuur ei viinud kõigi AK kahjustuste täieliku kadumiseni ravipiirkonnas.

^d Patsiendid, kellel esimene ravikuur viis kahjustuste täieliku kadumiseni, aga kellel kahjustused ravipiirkonnas taastekkisid kas 26. või 44. nädalal.

Näo- ja peanaha aktiivne keratoos, järjestikune kasutamine pärast krüoteraapiat

Kahe haruga uuringus randomiseeriti 329 näo- või peanaha AK-ga täiskasvanud patsienti 150 µg/g Picato geeliga või vehiikliga ravirühma 3 nädalat pärast ravipiirkonna kõigi nähtavate kahjustuste krüoteraapiat. Uuringusse värvati patsiendid, kellel oli ühtses ravipiirkonnas 4 kuni 8 kliiniliselt tüüpilist, nähtavat, diskreetset mittehüpertroofilist ja mittehüperkeratootilist AK kahjustust 25 cm².

Üksteist nädalat pärast lähteviisi, st 8 nädalat pärast Picato geeli või vehiikli kasutamist, oli täieliku paranemise esinemissagedus Picato geeli rühma randomiseeritud patsientide hulgas 61% ja vehiikli rühma patsientide hulgas 49%. 12. kuul olid täieliku paranemise esinemissagedused neis rühmades vastavalt 31% ja 19%. AK kahjustuste arvu vähenemise protsent Picato rühmas oli 11. nädalal 83% ja 12. kuul 57% ning vehiikli rühmas oli see 11. nädalal 78% ja 12. kuul 42%. AK kahjustuste keskmine arv Picato rühmas oli lähteviisiidil 5,7, 11. nädalal 0,8 ja 12. kuul 0,9, võrreldes vehiikli rühma samade aegade väärtustega 5,8, 1,0 ja 1,2. Uuringu ohutusosalased tulemused olid võrreldavad monoteraapiana kasutatava 150 µg/g Picato geeli ohutusprofiiliga.

Kogemused suurema ala ravimisega

Topeltpimedas, vehiikliga kontrollitud uuringus süsteemse kokkupuute hindamiseks kanti geeli Picato 500 µg/g neljast tuubist 100 cm² suurusele ühtsele ravipiirkonnale üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval. Tulemused näitasid, et süsteemset imendumist ei toimu. Picato 500 µg/g oli hästi talutav, kui seda kanti ühtsele 100 cm² suurusele ravipiirkonnale rindkerel ja jäsemetel.

Topeltpimedas vehiikliga kontrollitud uuringus kanti rindkerel ja jäsemetel esinevate AK-ga patsientidele 600 µg/g ingenoolmebutaatgeeli sisaldavat uuringuravimit 250 cm² suurusele nahapiirkonnale üks kord päevas kahel, kolmel või neljal järjestikusel päeval. Uuring hõlmas suurt gruppi raske päikesepõletusega patsiente. 163-st uuringus osalenud ingenoolmebutaatgeeli sisaldava uuringuravimiga ravitud patsiendist 12 teatasid 16 nahakasvaja juhust ravipiirkonnas (1 lamerakk kartsinoom, 1 Bowen'i tõbi ja 14 keratoakantoomi), võrreldes 0 juhuga 61 vehiikelravimi kasutaja hulgas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Picatoga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta aktiinilise keratoosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Eakad

Ingenoolmebutaatgeeliga läbi viidud aktiinilise keratoosi kliiniliste uuringute käigus Picatoga ravitud 1165-st patsiendist olid 656 patsienti (56%) 65-aastased ja vanemad ning 241 patsienti (21%) olid 75-aastased ja vanemad. Üldisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses nooremate ja eakamate patsientide vahel ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ingenoolmebutaadi ja selle metaboliitide süsteemset farmakokineetilist profiili ei ole inimestel iseloomustatud, kuna puudub määratav täisvere kontsentratsioon pärast kutaanset manustamist.

Imendumine

Geeli Picato 500 µg/g kandmisel neljast tuubist 100 cm² suurusele piirkonnale aktiinilise keratoosiga patsientide käevarre dorsaalosal üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval süsteemset imendumist alumisel avastamispiiril (0,1 ng/ml) ega kõrgemal ei täheldatud.

In vitro uuringu tulemused näitavad, et ingenoolmebutaat ei inhibeeri ega indutseeri inimese tsütokroom P450 isovorme.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikke toimet inimesele.

Mittekliinilised ohutusuurinud näitavad, et ingenoolmebutaatgeeli kutaanne manustamine on hästi talutav, võimalikud nahaärritused on pöörduvad ja selle süsteemse toksilisuse oht on ebaoluline, kui järgida soovitatud kasutustingimusi.

Rottidel ei seostatud ingenoolmebutaati mõjudega loote arengule, kui seda manustati intravenoosselt annustes kuni 5 µg/kg päevas (30 µg/m² päevas). Küülikutel ei tekkinud suuremaid anomaaliaid. Ravitud emasloomade loodetes täheldati väiksemaid loote anomaaliaid või variatsioone annuse 1 µg/kg päevas (12 µg/m² päevas) korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

isopropüülalkohol
hüdrosüetüütselluloos
sidrunhappe monohüdraat
naatriumtsitrat
bensüülalkohol
puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Tuubid tuleb pärast esmast avamist ära visata.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üheannuselised lamineeritud tuubid, mille sisepinna moodustab suure tihedusega polüetüleen (HDPE) kiht ja barjäärikiht on alumiiniumist. Korgid on suure tihedusega polüetüleenist (HDPE).

Picato 500 µg/g geel on saadaval karbis, mis sisaldab 2 tuubi, igas tuubis on 0,47 g geeli.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/796/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. november 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. juuli 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõuded;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne ohutusuuring: Selleks, et edaspidi uurida ravipiirkonna naha kahjustuste esinemist, eriti lamerakk-kartsinoomi esinemist, on müügiloa hoidja kohustatud läbi viima ja esitama randomiseeritud, topeltpimedat uuringu tulemused ingenoolmebutaadiga ravitud patsientidega võrreldes vehiikliga kontrollitud tulemustega vähemalt 18-kuu pikkuse järelkontrolli käigus. Uuring peaks põhinema kokkulepitud protokollil.	31. detsember 2024
Lõplikud uuringu tulemused tuleb esitada: Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: Selleks, et uurida naha kahjustuste (lamerakk-kartsinoom, Bowen'i tõbi, basaalarakuline kartsinoom, keratoakantoom, pahaloomuline melanoom) esinemissagedust ingenoolmebutaadiga ravitud aktiivse keratoosiga patsientidel, on müügiloa hoidja kohustatud läbi viima ja esitama kohortuuringu tulemused, mis	

võrdleb patsiente, keda on ravitud ingenoolmebutaadiga teiste aktiivse keratoosi ravimitega ravitud patsientidega.

Lõplikud uuringu tulemused tuleb esitada:

31. detsember
2020

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

150 µg/g GEELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Picato 150 mikrogrammi/g geel
Ingenoli mebutas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gramm geeli sisaldab 150 mikrogrammi ingenool mebutaati. Iga tuub sisaldab 70 mikrogrammi ingenool mebutaati 0,47 grammis geelis.

3. ABIAINED

isopropüülalkohol
hüdroksüetüütselluloos
sidrunhappe monohüdraat
naatriumtsitraat
bensüülalkohol
puhastatud vesi

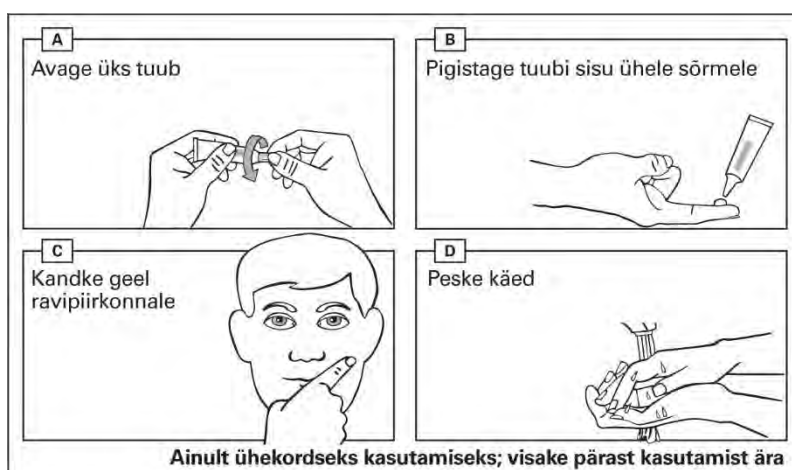
4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

geel
3 tuubi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kutaanne

Karbikaane siseküljele tuleb trükkida:



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/796/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Picato 150 µg/g

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}

SN: {number}

NN: {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

500 µg/g GEELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Picato 500 mikrogrammi/g geel
Ingenoli mebutas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks gramm geeli sisaldab 500 mikrogrammi ingenool mebutaati. Iga tuub sisaldab 235 mikrogrammi ingenoli mebutas 0,47 grammis geelis.

3. ABIAINED

isopropüülalkohol
hüdroksüetüütselluloos
sidrunhappe monohüdraat
naatriumtsitraat
bensüülalkohol
puhastatud vesi

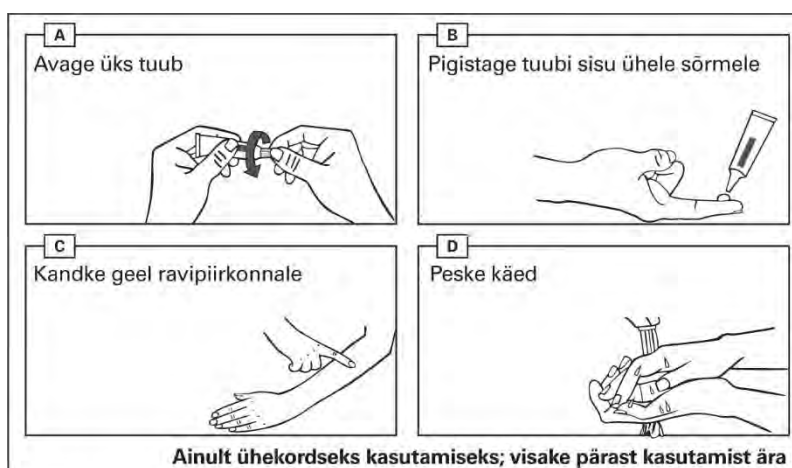
4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

geel
2 tuubi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kutaanne

Karbikaane siseküljele tuleb trikkida:



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/796/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Picato 500 µg/g

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}

SN: {number}

NN: {number}

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

150 µg/g GEELI TUUB

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Picato 150 µg/g geel
Ingenoli mebutas
Kutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,47 g

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

500 µg/g GEELI TUUB

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Picato 500 µg/g geel
Ingenoli mebutas
Kutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,47 g

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Picato 150 mikrogrammi/g geel Ingenoolmebutaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Picato ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Picato kasutamist
3. Kuidas Picatot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Picatot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Picato ja milleks seda kasutatakse

Picato sisaldab toimeainena ingenoolmebutaati.

Seda ravimit kasutatakse aktiinilise keratoosi ehk päikesekeratoosi paikseks ravimiseks (nahal) täiskasvanutel. Aktiinilised keratoosid on karedad nahapiirkonnad, mida leidub inimestel, kes on elu jooksul kokku puutunud liigse päikesekiirgusega. Picato 150 mikrogrammi/g geeli kasutatakse aktiinilise keratoosi ravimiseks näo- ja peanahal.

2. Mida on vaja teada enne Picato kasutamist

Ärge kasutage Picatot

- kui olete ingenoolmebutaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Picato kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Picato ei tohi sattuda silma. Pärast geeli pealekandmist peske hoolikalt käsi. Juhul kui juhtute puudutama seda piirkonda, kuhu geeli määrisite, peske uuesti käsi. Jälgige hoolega, et geel ravipiirkonnast silma ei satuks. Juhusliku kokkupuute korral eemaldage geel rohke veega loputamise teel ja pöörduge võimalikult kiiresti meditsiinitöötaja poole.
- Ärge seda ravimit alla neelake. Selle ravimi juhusliku allaneelamise korral jooge rohkesti vett ja pöörduge meditsiinitöötaja poole.
- Enne selle ravimi kasutamist veenduge, et teie nahk on muudest ravikuuridest või operatsioonidest paranenud. Ärge kandke Picatot lahtistele haavadele ega kahjustatud nahale.
- Ärge manustage seda ravimit seepidiselts, silmade ümbrusesse, ninasõõrmetesse, kõrvadesse ega huultele.
- Vältige päikesevalgust nii palju kui võimalik (sh päevituslambid ja solaariumid).

- Olge tähelepanelik ravipiirkonnas tekkivate mis tahes uute ketendavate punaste laikude, lahtiste haavandite ning kõrgeenenud või näsaliste moodustiste suhtes. Nende ilmumisel pöörduge kohe oma arsti poole.
- See ravim on ette nähtud ühe 25 cm² suuruse nahapiirkonna ravimiseks kolme päeva vältel.
- Ärge kandke nahale rohkem ravimit, kui arst on soovitanud.
- Pärast selle ravimiga ravimist tekivad tõenäoliselt paiksed nahareaktsioonid, nt punetus ja turse (vt lõik 4). Kui need nahareaktsioonid muutuvad raskekujuliseks, võtke ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Aktiinilist keratoosi lastel ei teki ja seda ravimit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat.

Muud ravimid ja Picato

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui te olete varem kasutanud Picatot või muid sarnaseid ravimeid, teavitage sellest oma arsti enne ravi alustamist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Vältige Picato kasutamist raseduse ajal.

Imetamise ajal vältige 6 tunni jooksul pärast selle ravimi pealekandmist ravitud piirkonna otsest kokkupuutumist imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Sellel ravimil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Picatot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

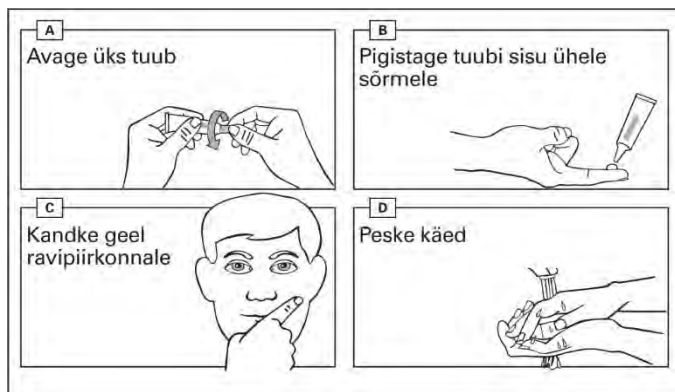
Kui teile on määratud seda ravimit kahele erinevale piirkonnale kahe erineva kangusega, peate veenduma, et kasutaksite mõlemas piirkonnas õige kangusega ravimit. Ärge kandke 500 mikrogrammi/g geeli näole ega peanahale, kuna see võib põhjustada tugevat lokaalset nahareaktsiooni.

- Aktiinilise keratoosi raviks näo- ja peanahal kasutage üht Picato 150 mikrogrammi/g geeli tuubi (sisaldab 70 mikrogrammi ingenoolmebutaati) üks kord ööpäevas kolmel järjestikusel päeval.

Kasutusjuhend

- Avage uus tuub iga kord, kui te seda ravimit kasutate. Keerake kork tuubilt maha vahetult enne kasutamist.
- Pigistage ühest tuubist geel oma sõrmeotsale.
- Kandke ühe tuubi sisu ühele 25 cm² (nt 5 cm x 5 cm) suurusele piirkonnale.
- Hõõruge geeli õrnalt ravipiirkonda.
- Laske piirkonnal 15 minutit kuivada. Vältige ravipiirkonna puudutamist 6 tunni jooksul pärast ravimi pealekandmist.
- Peske käsi seebi ja veega kohe pärast geeli pealekandmist, ja kui teile on määratud kahe erineva kangusega ravimit kahe erineva piirkonna ravimiseks, siis peske käsi ka enne, kui hakkate ravimit uuele piirkonnale kandma.
- Ärge kandke seda ravimit ravipiirkonnale vahetult pärast duši all käimist ega vähem kui 2 tundi enne magama heitmist.
- Ärge peske piirkondi, kuhu kandsite geeli, vähemalt 6 tunni jooksul pärast geeli pealekandmist.

- Ärge puudutage ravipiirkonda ise ega lubage teistel inimestel või lemmikloomadel puudutada ravipiirkonda 6 tunni jooksul pärast geeli nahale kandmist.
- Ärge katke ravipiirkonda pärast ravimi pealekandmist õhu- või veekindla sidemega.
- Picato täielikku toimet saab hinnata ligikaudu 8 nädala möödumisel ravist.



Kui te kasutate Picatot kaela raviks

Kui rohkem kui pool ravitavast piirkonnast asub kaela *ülaosas*:

- kasutage Picato 150 mikrogrammi/g geeli (näol ja peanahal)

Kui rohkem kui pool ravitavast piirkonnast asub kaela *alaosas*:

- kasutage Picato 500 mikrogrammi/g geeli (rindkerel ja jäsemetel)

Kui te kasutate Picatot rohkem kui ette nähtud

Peske piirkonda seebi ja veega. Kui teil tekib tõsine nahareaktsioon, pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate Picatot kasutada

Kui te unustate Picatot kasutada, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib selle ravimi kasutamisel allergiline reaktsioon, mis võib hõlmata suu, keele või kurgu turset, pöörduge kohe arsti poole. See kõrvaltoime esineb aeg-ajalt.

Pärast selle ravimi kasutamist võib nahk, millele te seda kandsite, muutuda punaseks, kooruvaks ja korbaliseks. Need kõrvaltoimed tekivad kõige sagedamini ühe päeva jooksul pärast selle ravimi pealekandmist. Kõrvaltoimed võivad ägeneda kuni ühe nädala jooksul pärast ravimi kasutamise lõpetamist. Need leevenduvad tavaliselt kahe nädala jooksul ravikuuri algusest.

Ravipiirkonnas võib esineda nahainfektsiooni (on esinenud näo- ja peanaha ravis sageda kõrvaltoimena, mida võib esineda kuni 1 inimesel 10st).

Väga sage kõrvaltoime on manustamiskoha paistetus (on esinenud enam kui ühel inimesel 10-st). Manustamiskoha paistetus näo- või peanahal võib jõuda silmapiirkonda.

Kui eeltoodud sümptomid tugevnevad rohkem kui esimese nädala möödumisel selle ravimi kasutamise lõpetamisest või kui eritub mäda, võib olla tekkinud infektsioon ja peate pöörduma arsti või apteekri poole.

Näo- ja peanaha ravis kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed:

Väga sagedad kõrvaltoimed ravipiirkonnas, mis võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st:

Ravipiirkonnas:

- osa naha pealmisest kihist võib eralduda (erosioon)
- villid (vesivillid, mädavillid)
- koorumine (eksfoliatsioon)
- korbad
- punetus väikeste veresoonte laienemise tõttu (erüteem)
- valu (sh põletustunne manustamiskohal)

Rindkere ja jäsemete ravis kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed:

Väga sagedad kõrvaltoimed ravipiirkonnas, mis võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st:

Ravipiirkonnas:

- osa naha pealmisest kihist võib eralduda (erosioon)
- villid (vesivillid, mädavillid)
- koorumine (eksfoliatsioon)
- korbad
- punetus väikeste veresoonte laienemise tõttu (erüteem)

Muud võimalikud kõrvaltoimed näo- ja peanaha ravis:

Sagedad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st:

Ravipiirkonnas:

- sügelus (pruriit)
- ärritus

Muud kõrvaltoimed:

- silmaümbruse turse (periorbitaalne ödeem)
- silmalau turse (ödeem)
- peavalu

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st:

Ravipiirkonnas:

- kihelus või tuimus (paresteesia)
- lahtised haavandid
- vedeliku eritumine (sekretsioon)
- naha värvuse muutus (pigmentatsiooni muutus)

Muud kõrvaltoimed:

- silmavalu
- silmamuna pinna (sarvkesta, sidekesta) vigastus või ärritus pärast juhuslikku kokkupuudet

Harvad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st:

Ravipiirkonnas:

- armistumine

Muud võimalikud kõrvaltoimed rindkere ja jäsemete ravis:

Sagedad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st:

Ravipiirkonnas:

- sügelus (pruriit)
- ärritus
- valu (sh põletustunne manustamiskohal)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st:

Ravipiirkonnas:

- kihelus või tuimus (paresteesia)
- lahtised haavandid
- naha värvuse muutus (pigmentatsiooni muutus)
- soojatunne

Muud kõrvaltoimed:

- silmamuna pinna (sarvkesta, sidekesta) vigastus või ärritus pärast juhuslikku kokkupuudet

Harvad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st:

Ravipiirkonnas:

- armistumine

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Picatot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast “Kõlblik kuni” ja tuubil pärast “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge kasutage ravimit korduvalt pärast tuubi avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Picato sisaldab

- Toimeaine on ingenoolmebutaat. Üks gramm geeli sisaldab 150 mikrogrammi ingenoolmebutaati. Üks tuub sisaldab 70 mikrogrammi ingenoolmebutaati 0,47 g geelis.
- Teised koostisosad on isopropüülalkohol, hüdroksüetüülselluloos, sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, bensüülalkohol, puhastatud vesi.

Kuidas Picato välja näeb ja pakendi sisu

Picato 150 mikrogrammi/g geel on selge ja värvitu ning igas karbis on kolm 0,47 g geeli sisaldavat tuubi.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia**Lietuva**

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Infoleht on viimati uuendatud.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Picato 500 mikrogrammi/g geel Ingenoolmebutaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Picato ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Picato kasutamist
3. Kuidas Picatot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Picatot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Picato ja milleks seda kasutatakse

Picato sisaldab toimeainena ingenoolmebutaati.

Seda ravimit kasutatakse aktiinilise keratoosi ehk päikesekeratoosi paikseks ravimiseks (nahal) täiskasvanutel. Aktiinilised keratoosid on karedad nahapiirkonnad, mida leidub inimestel, kes on elu jooksul kokku puutunud liigse päikesekiirgusega. Picato 500 mikrogrammi/g geeli kasutatakse aktiinilise keratoosi ravimiseks kehal, käsivartel, kätel ja jalgadel.

2. Mida on vaja teada enne Picato kasutamist

Ärge kasutage Picatot

- kui olete ingenoolmebutaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Picato kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Picato ei tohi sattuda silma. Pärast geeli pealekandmist peske hoolikalt käsi. Juhul kui juhtute puudutama seda piirkonda, kuhu geeli määrisite, peske uuesti käsi. Jälgige hoolega, et geel ravipiirkonnast silma ei satuks. Juhusliku kokkupuute korral eemaldage geel rohke veega loputamise teel ja pöörduge võimalikult kiiresti meditsiinitöötaja poole.
- Ärge seda ravimit alla neelake. Selle ravimi juhusliku allaneelamise korral jooge rohkesti vett ja pöörduge meditsiinitöötaja poole.
- Enne selle ravimi kasutamist veenduge, et teie nahk on muudest ravikuuridest või operatsioonidest paranenud. Ärge kandke Picatot lahtistele haavadele ega kahjustatud nahale.
- Ärge manustage seda ravimit seepidisel, silmade ümbrusesse, ninasõõrmetesse, kõrvadesse ega huultele.
- Vältige päikesevalgust nii palju kui võimalik (sh päevituslambid ja solaariumid).

- Olge tähelepanelik ravipiirkonnas tekkivate mis tahes uute ketendavate punaste laikude, lahtiste haavandite ning kõrgenenud või näsaliste moodustiste suhtes. Nende ilmnemisel pöörduge kohe oma arsti poole.
- See ravim on ette nähtud ühe 25 cm² suuruse nahapiirkonna ravimiseks kahe päeva vältel.
- Ärge kandke nahale rohkem ravimit, kui arst on soovitanud.
- Pärast selle ravimiga ravimist tekivad tõenäoliselt paiksed nahareaktsioonid, nt punetus ja turse (vt lõik 4). Kui need nahareaktsioonid muutuvad raskekujuliseks, võtke ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Aktiinilist keratoosi lastel ei teki ja seda ravimit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat.

Muud ravimid ja Picato

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui te olete varem kasutanud Picatot või muid sarnaseid ravimeid, teavitage sellest oma arsti enne ravi alustamist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Vältige Picato kasutamist raseduse ajal.

Imetamise ajal vältige 6 tunni jooksul pärast selle ravimi pealekandmist ravitud piirkonna otsest kokkupuutumist imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Sellel ravimil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Picatot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

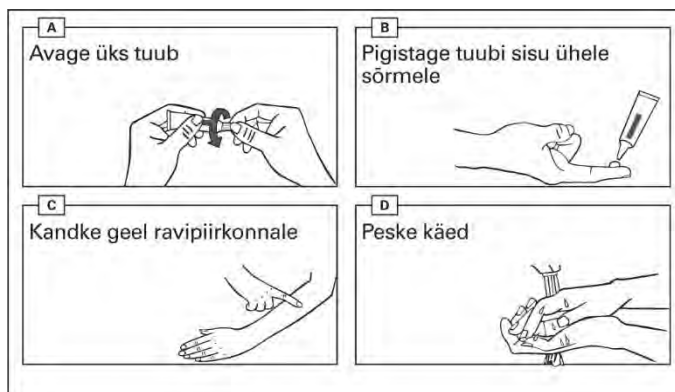
Kui teile on määratud seda ravimit kahele erinevale piirkonnale kahe erineva kangusega, peate veenduma, et kasutaksite mõlemas piirkonnas õige kangusega ravimit. Ärge kandke 500 mikrogrammi/g geeli näole ega peanahale, kuna see võib põhjustada tugevat lokaalset nahareaktsiooni.

- Aktiinilise keratoosi raviks rindkerel, käsivartel, kätel ja jalgadel kasutage üht Picato 500 mikrogrammi/g geeli tuubi (sisaldab 235 mikrogrammi ingenoolmebutaati) üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval.

Kasutusjuhend

- Avage uus tuub iga kord, kui te seda ravimit kasutate. Keerake kork tuubilt maha vahetult enne kasutamist.
- Pigistage ühest tuubist geel oma sõrmeotsale.
- Kandke ühe tuubi sisu ühele 25 cm² (nt 5 cm x 5 cm) suurusele piirkonnale.
- Hõõruge geeli õrnalt ravipiirkonda.
- Laske piirkonnal 15 minutit kuivada. Vältige ravipiirkonna puudutamist 6 tunni jooksul pärast ravimi pealekandmist.
- Peske käsi seebi ja veega kohe pärast geeli pealekandmist, ja kui teile on määratud kahe erineva kangusega ravimit kahe erineva piirkonna ravimiseks, siis peske käsi ka enne, kui hakkate ravimit uuele piirkonnale kandma. Käte ravimise korral peske ainult geeli pealekandmiseks kasutatud sõrmeotsa.
- Ärge kandke seda ravimit ravipiirkonnale vahetult pärast duši all käimist ega vähem kui 2 tundi enne magama heitmist.

- Ärge peske piirkondi, kuhu kandsite geeli, vähemalt 6 tunni jooksul pärast geeli pealekandmist.
- Ärge puudutage ravipiirkonda ise ega lubage teistel inimestel või lemmikloomadel puudutada ravipiirkonda 6 tunni jooksul pärast geeli nahale kandmist.
- Ärge katke ravipiirkonda pärast ravimi pealekandmist õhu- või veekindla sidemega.
- Picato täielikku toimet saab hinnata ligikaudu 8 nädala möödumisel ravist.



Kui te kasutate Picatot kaela raviks

Kui rohkem kui pool ravitavast piirkonnast asub kaela *ülaosas*:

- kasutage Picato 150 mikrogrammi/g geeli (näol ja peanahal)

Kui rohkem kui pool ravitavast piirkonnast asub kaela *alaosas*:

- kasutage Picato 500 mikrogrammi/g geeli (rindkerel ja jäsemetel)

Kui te kasutate Picatot rohkem kui ette nähtud

Peske piirkonda seebi ja veega. Kui teil tekib tõsine nahareaktsioon, pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate Picatot kasutada

Kui te unustate Picatot kasutada, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib selle ravimi kasutamisel allergiline reaktsioon, mis võib hõlmata suu, keele või kurgu turset, pöörduge kohe arsti poole. See kõrvaltoime esineb aeg-ajalt.

Pärast selle ravimi kasutamist võib nahk, millele te seda kandsite, muutuda punaseks, kooruvaks ja korbaliseks. Need kõrvaltoimed tekivad kõige sagedamini ühe päeva jooksul pärast selle ravimi pealekandmist. Kõrvaltoimed võivad ägeneda kuni ühe nädala jooksul pärast ravimi kasutamise lõpetamist. Need leevenduvad tavaliselt nelja nädala jooksul ravikuuri algusest.

Ravipiirkonnas võib esineda nahainfektsiooni (on esinenud näo- ja peanaha ravis sageda kõrvaltoimena, mida võib esineda kuni 1 inimesel 10st).

Väga sage kõrvaltoime on manustamiskoha paistetus (on esinenud enam kui ühel inimesel 10-st). Manustamiskoha paistetus näo- või peanahal võib jõuda silmapiirkonda.

Kui eeltoodud sümptomid tugevnevad rohkem kui esimese nädala möödumisel selle ravimi kasutamise lõpetamisest või kui eritub mäda, võib olla tekkinud infektsioon ja peate pöörduma arsti või apteekri poole.

Näo- ja peanaha ravis kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed:

Väga sagedad kõrvaltoimed ravipiirkonnas, mis võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st:

Ravipiirkonnas:

- osa naha pealmisest kihist võib eralduda (erosioon)
- villid (vesivillid, mädavillid)
- koorumine (eksfoliatsioon)
- korbad
- punetus väikeste veresoonte laienemise tõttu (erüteem)
- valu (sh põletustunne manustamiskohal)

Rindkere ja jäsemete ravis kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed:

Väga sagedad kõrvaltoimed ravipiirkonnas, mis võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st:

Ravipiirkonnas:

- osa naha pealmisest kihist võib eralduda (erosioon)
- villid (vesivillid, mädavillid)
- koorumine (eksfoliatsioon)
- korbad
- punetus väikeste veresoonte laienemise tõttu (erüteem)

Muud võimalikud kõrvaltoimed näo- ja peanaha ravis:

Sagedad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st:

Ravipiirkonnas:

- sügelus (pruriit)
- ärritus

Muud kõrvaltoimed:

- silmaümbruse turse (periorbitaalne ödeem)
- silmalau turse (ödeem)
- peavalu

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st:

Ravipiirkonnas:

- kihelus või tuimus (paresteesia)
- lahtised haavandid
- vedeliku eritumine (sekretsioon)
- naha värvuse muutus (pigmentatsiooni muutus)

Muud kõrvaltoimed:

- silmavalu
- silmamuna pinna (sarvkesta, sidekesta) vigastus või ärritus pärast juhuslikku kokkupuudet

Harvad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st:

Ravipiirkonnas:

- armistumine

Muud võimalikud kõrvaltoimed rindkere ja jäsemete ravis:

Sagedad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st:

Ravipiirkonnas:

- sügelus (pruriit)
- ärritus
- valu (sh põletustunne manustamiskohal)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st:

Ravipiirkonnas:

- kihelus või tuimus (paresteesia)
- lahtised haavandid
- naha värvuse muutus (pigmentatsiooni muutus)
- soojatunne

Muud kõrvaltoimed:

- silmamuna pinna (sarvkesta, sidekesta) vigastus või ärritus pärast juhuslikku kokkupuudet

Harvad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st:

Ravipiirkonnas:

- armistumine

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Picatot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast “Kõlblik kuni” ja tuubil pärast “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge kasutage ravimit korduvalt pärast tuubi avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Picato sisaldab

- Toimeaine on ingenoolmebutaat. Üks gramm geeli sisaldab 500 mikrogrammi ingenoolmebutaati. Üks tuub sisaldab 235 mikrogrammi ingenoolmebutaati 0,47 g geelis.
- Teised koostisosad on isopropüülalkohol, hüdroksüetüütselluloos, sidrunhappe monohüdraat, naatriumsitraat, bensüülalkohol, puhastatud vesi.

Kuidas Picato välja näeb ja pakendi sisu

Picato 500 mikrogrammi/g geel on selge ja värvitu ning igas karbis on kaks 0,47 g geeli sisaldavat tuubi.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia**Lietuva**

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Infoleht on viimati uuendatud.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

IV LISA

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOUVADE TINGIMUSTE
MUUTMISE ALUSED**

Ravimil on müügiloa lõppenud

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet ingenoolmebutaadi perioodilise ohutusuande (perioodiliste ohutusuannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse aktiivse keratoosi ravi eesmärki, milleks on naha kahjustuse ennetamine, ning võttes arvesse kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt teatatud ingenoolmebutaadiga seostatud nahakasvajate juhtude arvu, teeb ravimiohutuse riskihindamise komiteele märkimisväärselt muret nahakasvajate tekkimise ohu mõju Picato kasu/riski suhtele. Ravimiohutuse riskihindamise komitee on arvamisel, et nahakasvajatega seotud kõigi saadaolevate andmete, sh uuringu LP0041-63 tulemuste, mõju Picato kasu/riski suhtele tuleb põhjalikult üle vaadata. Lisaks tuleb ingenoolmebutaadi ja pahaloomuliste nahakasvajate ohu osas muuta ravimiteavet. Lisaks on ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustanud, et selle riski leevendamiseks tuleb välja anda ohutusalane teabekiri.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ingenoolmebutaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et ingenoolmebutaati sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.

Ravimil on müügiluba lõppenud