

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Picato 150 mikrog/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma geeliä sisältää 150 mikrogrammaa ingenolimebutaattia (ingenoli mebutas). Jokaisessa putkessa on 70 mikrogrammaa ingenolimebutaattia 0,47 grammassa geeliä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Kirkas, väritön geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Picato on iholle levitettävä valmiste, joka on tarkoitettu ei-hyperkeratoottisen, ei-hypertrofisen aktiivisen keratoosin hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aktiivinen keratoosi kasvoilla ja päänahassa aikuisilla

Yhden Picato 150 mikrog/g geeliputken (jossa on 70 mikrog ingenolimebutaattia) sisältö levitetään hoidettavalle alueelle kerran päivässä 3 peräkkäisenä päivänä.

Hoidon optimaalinen teho voidaan arvioida noin 8 viikon kuluttua hoidon jälkeen.

Picato-hoitokuuri voidaan toistaa, jos seurantakäynnillä vasteen havaitaan olleen riittämätön 8 viikon kuluttua hoidon jälkeen tai jos tällä seurantakäynnillä parantuneeksi todetun leesion havaitaan uusiutuneen myöhemmissä tutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

Picato-valmistetta ei ole asianmukaista käyttää pediatriisille potilaille.

Vanhukset

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.1).

Immuunipuutteiset potilaat

Kliinisiä tietoja immuunipuutoksesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole saatavilla, mutta systeemisiä riskejä ei odoteta olevan, sillä ingenolimebutaatti ei imeydy systeemisesti.

Antotapa

Yhden putken sisältö riittää hoitoalueelle, joka on noin 25 cm² (esim. 5 cm x 5 cm). Putki on kertakäyttöinen ja se täytyy hävittää käytön jälkeen (ks. kohta 6.6).

Geeliä puristetaan putkesta sormenpäähän ja levitetään tasaisesti koko hoitoalueelle, jossa sen annetaan kuivua 15 minuutin ajan. Yhden putken sisältö tulisi käyttää 25 cm²:n hoitoalueelle. Putki on kertakäyttöinen.

Kaulan ihon hoito:

Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan yläosassa, tulee käyttää Picato 150 mikrog/g geeliä ja noudattaa kasvojen ja päänahan annostusta. Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan alaosassa, tulee käyttää Picato 500 mikrog/g geeliä ja noudattaa vartalon ja raajojen annostusta.

Hoidettaessa kasvoilla tai päänahassa sekä samanaikaisesti toista vartalolla tai raajoissa olevaa aluetta potilaita tulee ohjeistaa varmistamaan oikean vahvuuden käyttö. Varovaisuutta tulee noudattaa, jotta Picato 500 mikrog/g geeliä ei levitetä kasvoille tai päänahkaan, koska tämä voi lisätä paikallisten ihoreaktioiden esiintyvyyttä.

Potilaita on neuvottava pesemään kätensä saippualla ja vedellä heti Picato-valmisteen levittämisen jälkeen ja paikallisten annostelujen välillä, mikäli kaksi eri aluetta hoidetaan eri vahvuuksilla. Käsia hoidettaessa tulee pestä ainoastaan sormenpää, jolla geeliä levitetään.

Hoidetun alueen pesemistä ja koskettamista täytyy välttää 6 tunnin ajan Picato-valmisteen levittämisen jälkeen. Tämän jälkeen hoidettava alue voidaan pestä miedolla saippualla ja vedellä.

Picato-valmistetta ei tulisi levittää heti suihkun jälkeen. Picato-valmiste tulisi levittää viimeistään 2 tuntia ennen nukkumaanmenoa.

Hoidettua aluetta ei pidä peittää okklusiivisilla sidetaitoksilla Picato-valmisteen levittämisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen joutuminen silmiin

Valmisteen joutuminen silmiin voi aiheuttaa kemiallisen sidekalvotulehduksen ja sarveiskalvon palovamman. Potilaiden tulee pestä kädet huolellisesti geelin levittämisen jälkeen ja hoidetun alueen koskemisen jälkeen, jotta voidaan välttää siirtämistä geeliä vahingossa silmiin. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, silmät on huuhdeltava heti runsaalla vedellä ja potilaan tulee hakeutua lääkärin hoitoon mahdollisimman pian. Jos Picato-valmistetta joutuu vahingossa silmään, odotettavissa on esimerkiksi silmäkivun, silmäluomen turvotuksen ja silmäkuopan turvotuksen kaltaisia oireita (ks. kohta 4.8).

Nieleminen

Picato-valmistetta ei saa niellä. Jos potilas nielee valmistetta vahingossa, hänen on juotava runsaasti vettä ja hakeuduttava hoitoon.

Yleistä

Picato-valmisteen käyttöä ei suositella, ennen kuin iho on parantunut aiemmasta hoidosta jollakin muulla lääkevalmisteella tai leikkaushoidosta. Picato-valmistetta ei tulisi käyttää avohaavoihin tai vaurioituneelle iholle, jonka läpäisyeste on heikentynyt.

Picato-valmistetta ei tule käyttää lähellä silmiä, sierainten sisäpuolella, korvien sisäpuolella tai huulilla.

Paikalliset ihoreaktiot

Paikallisia ihoreaktioita, kuten punoitusta, hilseilyä ja rupeutumista on odotettavissa, kun Picato-valmistetta on levitetty iholle (ks. kohta 4.8). Paikalliset ihoreaktiot ovat ohimeneviä ja ne ilmenevät tyypillisesti 1 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta ja ovat voimakkaimmillaan

enintään 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Paikalliset ihoreaktiot häviävät tyypillisesti 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, kun hoidetaan kasvoilla ja päänahassa olevia alueita, ja 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, kun hoidetaan vartalossa ja raajoissa olevia alueita. Hoidon tehoa ei voida riittävästi arvioida ennen paikallisten ihoreaktioiden häviämistä.

Altistuminen auringolle

Tutkimuksia on tehty ihon UV-säteilytyksen vaikutusten arvioimiseksi sen jälkeen, kun ingenolimebutaattigeeliä, 100 mikrog/g, annosteltiin kerran ja useita kertoja. Ingenolimebutaattilla ei osoitettu olevan valoärsytykseen tai valoallergiaan liittyviä vaikutuksia. Sairauden luonteesta johtuen liiallista altistumista auringonvalolle (mukaan lukien aurinkolamput ja solarium) on kuitenkin vältettävä tai se on minimoitava.

Keratoakantooma

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä kliinisessä tutkimuksessa on raportoitu hoidetulla alueella keratoakantoomaa, jonka alkamisajankohta vaihteli viikoista kuukausiin ingenolimebutaattigeelin käytön jälkeen (ks. kohta 5.1). Terveystieteiden ammattilaisen tulee neuvoa potilaita tarkkailemaan hoidetun alueen ihovaurioita ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mikäli ihovaurioita ilmenee.

Aktiinisen keratoosin hoito

Aktiiniselle keratoosille epätyypillisistä tai pahanlaatuisiksi epäillyistä leesioista tulisi ottaa koepala asianmukaisen hoidon määrittämiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutuksia systeemisesti imeytyvien lääkevalmisteiden kanssa pidetään epätodennäköisinä, koska Picato ei imeydy systeemisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ingenolimebutaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa. Eläintutkimukset osoittavat lievää alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Riskejä ihmisille, joita hoidetaan iholle levitettävällä ingenolimebutaattilla, pidetään epätodennäköisinä, koska Picato ei imeydy systeemisesti. Varmuuden vuoksi Picato-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Vaikutuksia imettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen ei pidetä todennäköisinä, koska Picato ei imeydy systeemisesti. Imettävää äitiä on opastettava, että vastasyntyneen/imeväisen joutumista kosketuksiin hoidettavan alueen kanssa on vältettävä 6 tunnin ajan Picato-valmisteen levittämisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyydetutkimuksia ingenolimebutaattilla ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Picato-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat paikalliset ihoreaktiot, mukaan lukien punoitus, hilseily, rupeutuminen, turvotus, rakkulat/märkärakkulat ja haavaumat/haavat ingenolimebutaattigeelin levityskohdassa, ks. MedDRA-termit taulukosta 1. Ingenolimebutaatin levittämisen jälkeen useimmilla potilailla (> 95 %) ilmeni vähintään yksi paikallinen ihoreaktio. Infektiota antopaikassa on raportoitu hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Taulukko 1 kuvaa altistusta Picato-valmisteelle 150 mikrog/g tai 500 mikrog/g 499 aktiivista keratoosia sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin neljässä vehikkelikontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1002 potilasta sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä raporteista. Potilaat saivat paikallista hoitoa (alueen koko 25 cm²) Picato-valmisteella pitoisuuksilla 150 mikrog/g kerran vuorokaudessa 3 peräkkäisenä päivänä tai 500 mikrog/g kerran vuorokaudessa 2 peräkkäisenä päivänä tai vehikkeliä.

Seuraava taulukko esittää haittavaikutukset MedDRA-elinluokitusjärjestelmän ja anatomisen sijainnin mukaisesti.

Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokituksessa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset MedDRA-elinluokitusjärjestelmän mukaisesti		
	Esiintymistiheys	
Elinluokka	Kasvot ja päänahka	Vartalo ja raajat
Infektiot		
Märkärakkulat antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Infektio antopaikassa	Yleinen	
Immuunijärjestelmän häiriöt		
Yliherkkyys (mukaan lukien angioedeema)	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hermosto		
Päänsärky	Yleinen	
Silmät*		
Silmäluomien turvotus	Yleinen	
Periorbitaalinen turvotus	Yleinen	
Kemiallinen sidekalvotulehdus, sarveiskalvon palovamma**	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Silmäkipu	Melko harvinainen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Haavauma antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vesirakkulat antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Turvotus antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hilseily antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Rupi antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punoitus antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kipu antopaikassa***	Hyvin yleinen	Yleinen
Kutina antopaikassa	Yleinen	Yleinen
Ärsytys antopaikassa	Yleinen	Yleinen

Erite antopaikassa	Melko harvinainen	
Parestesia antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Haava antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Pigmentaatiomuutokset antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lämmön tunne antopaikassa		Melko harvinainen
Arpeutuminen antopaikassa	Harvinainen	Harvinainen

*: Antopaikan turvotus kasvoilla tai päänahassa saattaa levitä silmän alueelle

** : Valmisteen joutuminen vahingossa silmiin: Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu kemiallisia sidekalvotulehduksia ja sarveiskalvon palovammoja valmisteen jouduttua vahingossa silmään (katso kohta 4.2 ja 4.4 silmään joutumisen ehkäisy)

***: Sisältäen antopaikan polttelun.

Joidenkin häiritsevien vaikutusten kuvaus

Paikallisten ihoreaktioiden, joita ilmeni >1 %:lla kasvoissa/päänahassa ja vartalossa/raajoissa, esiintyvyys oli seuraava: punoitus antopaikassa (94 % ja 92 %), hilseily antopaikassa (85 % ja 90 %), rupi antopaikassa (80 % ja 74 %), turvotus antopaikassa (79 % ja 64 %), vesirakkulat antopaikassa (13 % ja 20 %), märkärakkulat antopaikassa (43 % ja 23 %), haavauma antopaikassa (31 % ja 25 %).

Vaikeiden paikallisten ihoreaktioiden esiintyvyys kasvoissa ja päänahassa oli 29 % ja vartalossa ja raajoissa 17 %. Vaikeiden paikallisten ihoreaktioiden esiintyvyys, joita ilmeni >1 %:lla kasvoissa/päänahassa ja vartalossa/raajoissa oli seuraava: punoitus antopaikassa (24 % ja 15 %), hilseily antopaikassa (9 % ja 8 %), rupi antopaikassa (6 % ja 4 %), turvotus antopaikassa (5 % ja 3 %) ja märkärakkulat antopaikassa (5 % ja 1 %).

Pitkän aikavälin seuranta

Yhteensä 198 potilasta, joiden paraneminen oli täydellistä päivänä 57 (184 hoidettiin Picato-valmisteella ja 14 hoidettiin vehikkelillä), seurattiin ylimääräiset 12 kuukautta. Toisessa tutkimuksessa 329 potilasta jotka saivat alkuun kasvojen/päänahan jäädytyshoitoa satunnaistettiin kolme viikkoa myöhemmin saamaan samalle alueelle kolmen päivän ajan Picato-valmistetta 150 mikrog/g (n=158) tai vehikkeliä (n=150). 149:ää Picato-ryhmän potilasta ja 140:tä vehikkeliryhmän potilasta seurattiin 12 kuukauden ajan. Myöhemmässä tutkimuksessa 450 potilasta hoidettiin ensin Picato-valmisteella 150 mikrog/g. Näistä potilaista 134 satunnaistettiin saamaan toinen kuuri Picato-valmistetta 150 mikrog/g ja potilaita seurattiin enintään 12 kuukauden ajan ensimmäisestä hoidosta.

Nämä tulokset eivät muuttaneet Picato-valmisteen turvallisuusprofiilia (ks. kohta 5.1)

Epäillyistä häiritseviksi ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häiritseviksi. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritseviksi [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Picato-valmisteen yliannostus voi lisätä paikallisten ihoreaktioiden esiintymistä. Yliannostus tulisi hoitaa kliinisten oireiden mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisantibiootit ja kemoterapia-aineet; Muut kemoterapia-aineet, ATC-koodi: D06BX02

Vaikutusmekanismi

Ingenolimebutaatin vaikutusmekanismia aktiivisen keratoosin hoidossa ei ole vielä täysin selvitetty. *In vivo*- ja *in vitro* -mallit ovat osoittaneet kaksi ingenolimebutaatin tehoon liittyvää vaikutusmekanismia: 1) paikallisen leesion solukuoleman käynnistäminen ja 2) tulehdusvasteen edistäminen, johon liittyy proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien tuotto paikallisesti sekä immunokompetenttien solujen infiltraatio.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kahdessa ingenolimeta-butaaatin biologisia vaikutuksia selvittäneessä kliinisessä tutkimuksessa todettiin paikallisen käytön aiheuttavan epidermaalista nekroosia ja voimakasta tulehdusvastetta hoidetun ihon epidermiksessä ja dermiksen yläkerroksessa. Sille oli tyypillistä T-solujen, neutrofiilien ja makrofagien infiltraatio. Dermiksen nekroosia havaittiin vain harvoin.

Hoitoalueiden ihobiopsioiden geeni-ilmentymisprofiilit antavat viitteitä tulehdusvasteista ja vasteesta haavanmuodostukseen, mikä vastaa histologisen arvioinnin tuloksia.

Tutkittaessa hoidettua ihoa heijastuskonfokaalimikroskopiolla on todettu, että ingenolimeta-butaaatin aiheuttamat ihomuutokset olivat palautuvia ja että lähes kaikki mitatut parametrit palautuivat normaalitasolle hoidon jälkeisenä päivänä 57. Myös kliiniset havainnot ja eläintutkimukset tukevat tätä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Picato-valmisteen 150 mikrog/g tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa valmistetta levitettiin kasvoille tai päänahkaan 3 peräkkäisenä päivänä. Tutkimuksissa oli mukana 547 aikuista potilasta. Samoin Picato-valmisteen 500 mikrog/g tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa valmistetta levitettiin vartaloon ja raajoihin 2 peräkkäisenä päivänä. Tutkimuksissa oli mukana 458 aikuista potilasta. Potilaat jatkoivat tutkimuksissa 8 viikon seurantajakson ajan, jonka kuluessa he kävivät tutkimuskeskuksessa kliinisiä havaintoja ja turvallisuusseurantaa varten. Teho, mitattuna täydellisenä ja osittaisena parantumisenä, sekä aktiivisten keratoosileesioiden prosentuaalisen vähenemisen mediaani arvioitiin päivänä 57 (ks. taulukko 2).

Potilailla oli 4–8 kliinisesti tyypillistä, näkyvää, erillistä, ei-hyperkeratoottista, ei-hypertrofista aktiivista keratoosileesiota yhtenäisellä 25 cm²:n hoitoalueella kasvoilla tai päänahassa tai vartalossa tai raajoissa. Tutkimusgeeliä levitettiin koko hoitoalueelle jokaisena aikataulun mukaisena antopäivänä. Hoitomyöntyvyys oli hyvä ja 98 % potilaista oli mukana näissä tutkimuksissa loppuun saakka.

Tutkimuspotilaat olivat iältään 34–89-vuotiaita (keskimäärin 64- ja 66-vuotiaita kahden eri vahvuuden osalta) ja 94 %:lla oli Fitzpatrickin asteikon mukaan ihotyyppi I, II tai III.

Picato-valmisteella hoidetuista potilaista kokonaan tai osittain parantuneiden osuus oli päivänä 57 suurempi kuin vehikkeligeelillä hoidetuista potilaista ($p < 0,001$). Aktiivisten keratoosileesioiden prosentuaalisen vähenemisen mediaani oli suurempi ingenolimebutaatilla hoidetussa ryhmässä vehikkeliryhmään verrattuna (ks. taulukko 2).

	Kasvot ja päänahka		Vartalo ja raajat	
	Picato 150 mikrog/g (n = 277)	Vehikkeli (n = 270)	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)
Täydellisesti parantuneiden määrä ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %

Osittain parantuneiden määrä ^b (≥ 75 %)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Vähennemisen mediaani-% ^c	83 %	0 %	75 %	0 %

^a Täydellisesti parantuneiden määrä määritettiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, joilla ei ollut yhtään (nolla) kliinisesti näkyvää aktiivista keratoosileesiota hoitoalueella.

^b Osittain parantuneiden määrä määritettiin niiden potilaiden prosenttiosuutena, joilla vähintään 75 % lähtötason aktiivisista keratoosileesioista oli parantunut.

^c Aktiivisten keratoosileesioiden prosentuaalisen (%) vähennemisen mediaani verrattuna lähtötasoon.

^d $p < 0,001$; verrattuna vehikkeliin logistisella regressiolla, jossa kovariaatteina käytettiin hoitoa, tutkimusta ja anatomista sijaintia.

Teho vaihteli eri anatomisten sijaintien välillä. Täydellisen ja osittaisen parantumisen osuudet olivat jokaisessa sijainnissa korkeammat ingenolimetabutaattihoitoa saaneessa ryhmässä kuin vehikkeliryhmässä (ks. taulukot 3 ja 4).

Taulukko 3 Täydellisesti ja osittain parantuneiden koehenkilöiden osuus (95 % CI) päivänä 57, kasvat ja päänahka				
	Täydellinen parantuminen		Osittainen parantuminen (≥ 75 %)	
	Picato 150 mikrog/g (n = 277)	Vehikkeli (n = 270)	Picato 150 mikrog/g (n = 277)	Vehikkeli (n = 270)
Kasvat	104/220 47 % (41-54 %)	9/220 4 % (2-8 %)	157/220 71 % (65-77 %)	18/220 8 % (5-13 %)
Päänahka	13/57 23 % (13-36 %)	1/50 2 % (0-11 %)	20/57 35 % (23-49 %)	2/50 4 % (1-14 %)

Taulukko 4 Täydellisesti ja osittain parantuneiden koehenkilöiden osuus (95 % CI) päivänä 57, vartalo ja raajat				
	Täydellinen parantuminen		Osittainen parantuminen (≥ 75 %)	
	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)
Käsivarsi	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Kämmenselkä	10/54 19 % (9-31 %)	0/56 0 % (0-6 %)	16/54 30 % (18-44 %)	1/56 2 % (0-10 %)
Rintakehä	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 %)

^aMuut sisältää olkapään, selän, jalan.

Hoidon turvallisuutta käytettäessä Picato-valmistetta 150 mikrog/g 3 vuorokauden ajan tai Picato-valmistetta 500 mikrog/g 2 vuorokauden ajan arvioitiin päivään 57 saakka. Suurin osa haittavaikutuksista ja paikallisista ihoreaktioista olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia ja kaikki hävisivät ilman jälkitiloja.

Tilastollisesti merkitseviä eroja potilaiden raportoiduissa tuloksissa havaittiin Picato-valmistetta saaneiden potilaiden eduksi verrattuna vehikkeligeeliä saaneisiin potilaisiin. Ingenolimebutaattiryhmissä todettiin vehikkeliryhmiin verrattuna ($p < 0,001$) korkeammat keskimääräiset potilastyytyväisyyspisteet, mikä osoittaa suurempaa yleistä tyytyväisyyttä, mitattuna

lääkitykseen liittyvällä hoitotyytyväisyyskyselyllä (TSQM, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication).

Pitkän aikavälin teho

Kolmessa prospektiivisessä, havainnoivassa, pitkän aikavälin, 1 vuoden pituisessa seurantatutkimuksessa arvioitiin jatkuvaa tehoa hoitoalueella tapahtuneen aktiivisten keratoosileesioiden uusiutumisen perusteella sekä turvallisuutta potilailla, jotka olivat saaneet Picato-hoitoa. Yhteen tutkimukseen osallistui potilaita, joiden kasvoja tai päänahkaa hoidettiin Picato-valmisteella 150 mikrog/g 3 vuorokauden ajan, ja kahteen tutkimukseen osallistui potilaita, joiden vartaloa tai raajoja hoidettiin Picato-valmisteella 500 mikrog/g 2 vuorokauden ajan. Vain potilaat, joilla hoidettu alue parani kokonaan faasin 3 tutkimusten lopussa (päivä 57), hyväksyttiin mukaan pitkän aikavälin seurantaan. Potilaita seurattiin 3 kuukauden välein 12 kuukauden ajan (ks. taulukko 5).

Taulukko 5 Aktiivisten keratoosileesioiden uusiutuminen		
	Picato 150 mikrog/g geeli Kasvot ja päänahka (n = 108)	Picato 500 mikrog/g geeli Vartalo ja raajat (n = 76^c)
Uusiutuminen, 12 kuukautta KM-arvio (95 % CI) ^a	53,9 % (44,6–63,7)	56,0 % (45,1–67,6)
Uusiutuminen leesioiden perusteella ^b , 12 kuukautta Keskiarvo (keskihajonta)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)
^a Uusiutumisten määrä on Kaplan-Meier (KM) -arvio käynnin tavoitetutkimuspäivänä ilmaistuna prosentuaalisesti (95 % CI). Uusiutuminen määritettiin minä tahansa tunnistettuna aktiivisena keratoosileesiona aiemmin hoidetulla alueella potilailla, joiden paraneminen oli täydellistä päivänä 57 aiemmissa faasin 3 tutkimuksissa. ^b Leesioihin perustuva uusiutuminen kunkin potilaan osalta määritettyä 12 kuukauden kohdalla esiintyneiden aktiivisten keratoosileesioiden määrän suhteena leesioiden määrään <i>lähtötasolla</i> aiemmissa faasin 3 tutkimuksissa. ^c Näistä 38 koehenkilöä oli aiemmin hoidettu vehikkelikontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa, ja 38 koehenkilöä oli aiemmin hoidettu kontrolloimattomassa faasin 3 tutkimuksessa.		

Okasolusyövän kehittymisen riski

Tutkimuksen lopussa (päivänä 57) hoitoalueella raportoitujen okasolusyöpien määrä ingenolimebutaattigeelillä hoidetuilla potilailla (0,3 %, 3 potilaalla 1165 potilaasta) vastasi vehikkelillä hoidetuilla potilailla raportoitua määrää (0,3 %, 2 potilaalla 632 potilaasta) kliinisissä aktiivisten keratoosin tutkimuksissa, joissa käytettiin ingenolimebutaattigeeliä.

Yhdelläkään potilaalla (0 potilaalla 184:stä aiemmin ingenolimebutaattigeelillä hoidetusta potilaasta) ei raportoitu okasolusyöpää hoitoalueella kolmessa prospektiivisessä, havainnoivassa, pitkän aikavälin, 1 vuoden pituisessa seurantatutkimuksessa.

Kokemukset useammasta kuin yhdestä hoitokuurista

Kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa tutkimuksessa 450 potilaalle, joilla oli 4–8 aktiivista keratoosileesiota 25 cm²:n hoitoalueella kasvoilla tai päänahassa, annettiin enintään kaksi hoitokuuria Picato-valmistetta 150 mikrog/g. Potilaat, joilla ensimmäinen hoitokuuri ei ollut kahdeksan viikon kuluttua johtanut hoitoalueen kaikkien leesioiden täydelliseen paranemiseen, satunnaistettiin saamaan toinen hoitokuuri Picato-valmistetta tai vehikkeliiä. Potilaat, joilla ensimmäinen hoitokuuri johti täydelliseen paranemiseen, tavattiin viikoilla 26 ja 44 ja satunnaistettiin saamaan toinen hoitokuuri, jos tauti uusiutui hoitoalueella. Tehokkuus arvioitiin kaikkien potilaiden osalta kahdeksan viikon kuluttua satunnaistamisesta. Ensimmäinen hoitokuuri, joka annettiin avoimena, johti täydelliseen paranemiseen 62 %:lla potilaista (277/450). Satunnaistetun ja sokkoutetun toisen hoitokuurin tulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6 Hoitoalueen täydellinen paraneminen^a kahdeksan viikkoa satunnaistamisen jälkeen ja 12 kuukauden kohdalla				
	Hoitoalue hoitoresistentti^c		Tauti uusiutui hoitoalueella^d	
	Picato 150 mikrog/g geeli (n=92)	Vehikkeli (n=49)	Picato 150 mikrog/g geeli (n=42)	Vehikkeli (n=20)
8 viikkoa satunnaistamisesta	47 % (43) (p=0,001 ^b)	18 % (9)	60 % (25) (p=0,013 ^b)	25 % (5)
Kuukausi 12	18 % (17) (p=0,016 ^b)	4 % (2)	31 % (13) (p=0,10 ^b)	15 % (3)

^a Täydellisesti parantuneiden määrä määritetään niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, joilla ei ollut yhtään (nolla) kliinisesti näkyvää aktiivista keratoosileesiota hoitoalueella.

^b Picato-geeli 150 mikrog/g verrattuna vehikkeliin Cochran-Mantel-Haenszel-testin avulla ja suhteutettuna anatomisen sijainnin (kasvot/päänahka) ja maan mukaan.

^c Potilaat, joilla ensimmäinen hoitokuuri ei johtanut hoitoalueen aktiivisen keratoosin täydelliseen paranemiseen.

^d Potilaat, joilla ensimmäinen hoitokuuri johti täydelliseen paranemiseen ja joilla tauti uusiutui hoitoalueella joko viikolla 26 tai 44.

Kasvojen ja päänahan aktiivinen keratoosi, käyttö jäädytushoidon jälkeen

Kahden hoitohaaran tutkimuksessa 329 kasvojen tai päänahan aktiivisesta keratoosista kärsivää aikuista potilasta satunnaistettiin saamaan Picato-geeliä 150 mikrog/g tai vehikkeliä kolmen viikon kuluttua hoitoalueen kaikkien näkyvien leesioiden jäädytushoidosta. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli 4-8 kliinisesti tyyppistä, näkyvää, erillistä, ei-hyperkeratoottista, ei-hypertrofista aktiivista keratoosileesiota yhtenäisellä 25 cm² hoitoalueella.

Yhdentoista viikon kuluttua lähtötilanteesta eli kahdeksan viikkoa Picato-geelin tai vehikkelin jälkeen täydellisesti parantuneiden osuus oli Picato-geeliä saaneiden potilaiden keskuudessa 61 % ja vehikkeliä saaneiden potilaiden keskuudessa 49 %. 12 kuukauden kuluttua täydellisesti parantuneiden osuus oli näissä ryhmissä 31 % ja 19 %. Aktiivisten keratoosileesioiden prosentuaalinen väheneminen oli Picato-ryhmässä 11 viikon kuluttua 83 % ja 12 kuukauden kuluttua 57 % ja vehikkeliryhmässä 11 viikon kuluttua 78 % ja 12 kuukauden kuluttua 42 %. Aktiivisten keratoosileesioiden keskimäärä oli Picato-ryhmässä lähtötilanteessa 5,7 leesiota, 11 viikon kohdalla 0,8 leesiota ja 12 kuukauden kohdalla 0,9 leesiota; vehikkeliryhmässä vastaavat luvut olivat 5,8, 1,0 ja 1,2. Tutkimuksen turvallisuustulokset vastasivat yksinään annettavan Picato-geelin 150 mikrog/g turvallisuusprofiilia.

Kokemus laajemman alueen hoitamisesta

Kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin systeemistä altistusta, Picato-valmistetta 500 mikrog/g levitettiin 4 putkea 100 cm²:n kokoiselle yhtenäiselle hoitoalueelle päivittäin 2 peräkkäisenä päivänä. Tulokset eivät osoittaneet systeemistä imeytymistä. Picato 500 mikrog/g oli hyvin siedetty, kun sitä levitettiin yhtenäiselle 100 cm²:n kokoiselle hoitoalueelle vartaloon ja raajoihin.

Kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli aktiivista keratoosia vartalossa ja raajoissa, ingenolimebutaatti 600 mikrog/g tutkimusgeeliä annosteltiin kerran päivässä 2,3 tai 4 päivän ajan 250 cm² kokoiselle ihoalueelle. Tutkimuksessa oli mukana laaja joukko potilaita, joilla oli vakavia ihon aurinkovaurioita. 12 potilasta 163:sta ingenolimebutaattia sisältävällä tutkimusvalmisteella hoidetuista potilaista raportoi yhteensä 16 ihokasvaintapahtumaa hoidetulla alueella (1 levyepiteelikarsinooma, 1 Bowenin tauti ja 14 keratoakantoomaa keskitetyssä patologisessa tarkastelussa) verrattuna vehikkeliryhmään jossa 0 potilasta 61:stä raportoi näitä tapahtumia.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Picato-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien aktiivisen keratoosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Vanhukset

Picato-valmisteella hoidetuista 1165 potilaasta kliinisissä aktiivisen keratoosin tutkimuksissa, joissa käytettiin ingenolimebutaattigeeliä, 656 potilasta (56 %) oli 65-vuotiaita ja sitä vanhempia, ja 241 potilasta (21 %) oli 75-vuotiaita ja sitä vanhempia. Nuorempien ja vanhempien potilaiden välillä ei havaittu kokonaiseroja turvallisuudessa tai tehossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Ingenolimebutaatin ja sen metaboliittien systeemistä farmakokineettistä profiilia ei ole määritetty ihmisille, koska kokoverestä kvantifioitavissa olevia pitoisuuksia iholle levittämisen jälkeen ei esiinny.

Imeytyminen

Systeemistä imeytymistä ei havaittu alemmalla havaitsemisrajalla (0,1 nanog/mL) tai sen yläpuolella, kun Picato-valmistetta 500 mikrog/g levitettiin 4 putkea 100 cm²:n alueelle aktiivista keratoosia sairastavien potilaiden kyynärvarteen dorsaaliseen puolelle kerran päivässä 2 peräkkäisenä päivänä.

In vitro -tutkimustulokset osoittavat, että ingenolimebutaatti ei estä eikä indusoi ihmisen sytokromi P450:n isoformeja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ei-kliiniset turvallisuustutkimukset osoittavat, että iholle levitettävä ingenolimebutaattigeeli on hyvin siedetty ja siihen mahdollisesti liittyvä ihoärsytys on palautuva sekä systeemisen toksisuuden riski on merkitykseltään vain vähäinen suositelluissa käyttöaiheissa.

Ingenolimebutaattiin ei liittynyt rotilla sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia i.v.-annoksilla enintään 5 mikrog/kg/vrk (30 mikrog/m²/vrk). Kaneilla ei esiintynyt merkittäviä poikkeamia. Vähäisiä sikiön poikkeamia tai muutoksia havaittiin hoidettujen emojen sikiöissä annoksella 1 mikrog/kg/vrk (12 mikrog/m²/vrk).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Isopropyylialkoholi
Hydroksietyyliiselluloosa
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Bentsyylialkoholi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C)

Putket tulee hävittää avaamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kerta-annoksen sisältävät laminaattiputket, joiden sisempi kerros on polyeteeniä (HDPE) ja ulompi kerros alumiinia. Korkit HDPE:tä.

Picato 150 mikrog/g geeli on saatavissa pahvikotelossa, joka sisältää 3 putkea, joista jokaisessa on 0,47 g geeliä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/796/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 marraskuuta 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13 heinäkuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Picato 500 mikrog/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma geeliä sisältää 500 mikrogrammaa ingenolimebutaattia (ingenoli mebutas). Jokaisessa putkessa on 235 mikrogrammaa ingenolimebutaattia 0,47 grammassa geeliä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Kirkas, väritön geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Picato on iholle levitettävä valmiste, joka on tarkoitettu ei-hyperkeratoottisen, ei-hypertrofisen aktiivisen keratoosin hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aktiivinen keratoosi vartalossa ja raajoissa aikuisilla

Yhden Picato 500 mikrog/g geeliputken (jossa on 235 mikrog ingenolimebutaattia) sisältö levitetään hoidettavalle alueelle kerran päivässä 2 peräkkäisenä päivänä.

Hoidon optimaalinen teho voidaan arvioida noin 8 viikon kuluttua hoidon jälkeen.

Picato-hoitokuuri voidaan toistaa, jos seurantakäynnillä vasteen havaitaan olleen riittämätön 8 viikon kuluttua hoidon jälkeen tai jos tällä seurantakäynnillä parantuneeksi todetun leesion havaitaan uusiutuneen myöhemmissä tutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

Picato-valmistetta ei ole asianmukaista käyttää pediatriisille potilaille.

Vanhukset

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.1).

Immuunipuutteiset potilaat

Kliinisiä tietoja immuunipuutoksesta kärsivien potilaiden hoidosta ei ole saatavilla, mutta systeemisiä riskejä ei odoteta olevan, sillä ingenolimebutaatti ei imeydy systeemisesti.

Antotapa

Yhden putken sisältö riittää hoitoalueelle, joka on noin 25 cm² (esim. 5 cm x 5 cm). Putki on kertakäyttöinen ja se täytyy hävittää käytön jälkeen (ks. kohta 6.6).

Geeliä puristetaan putkesta sormenpäähän ja levitetään tasaisesti koko hoitoalueelle, jossa sen annetaan kuivua 15 minuutin ajan. Yhden putken sisältö tulisi käyttää 25 cm²:n hoitoalueelle. Putki on kertakäyttöinen.

Kaulan ihon hoito:

Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan yläosassa, tulee käyttää Picato 150 mikrog/g geeliä ja noudattaa kasvojen ja päänahan annostusta. Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan alaosassa, tulee käyttää Picato 500 mikrog/g geeliä ja noudattaa vartalon ja raajojen annostusta.

Hoidettaessa kasvoilla tai päänahassa sekä samanaikaisesti toista vartalolla tai raajoissa olevaa aluetta potilaita tulee ohjeistaa varmistamaan oikean vahvuuden käyttö. Varovaisuutta tulee noudattaa, jotta Picato 500 mikrog/g geeliä ei levitetä kasvoille tai päänahkaan, koska tämä voi lisätä paikallisten ihoreaktioiden esiintyvyyttä.

Potilaita on neuvottava pesemään kätensä saippualla ja vedellä heti Picato-valmisteen levittämisen jälkeen ja paikallisten annostelujen välillä, mikäli kaksi eri aluetta hoidetaan eri vahvuuksilla. Käsia hoidettaessa tulee pestä ainoastaan sormenpää, jolla geeliä levitetään.

Hoidetun alueen pesemistä ja koskettamista täytyy välttää 6 tunnin ajan Picato-valmisteen levittämisen jälkeen. Tämän jälkeen hoidettava alue voidaan pestä miedolla saippualla ja vedellä.

Picato-valmistetta ei tulisi levittää heti suihkun jälkeen. Picato-valmiste tulisi levittää viimeistään 2 tuntia ennen nukkumaanmenoa.

Hoidettua aluetta ei pidä peittää okklusiivisilla sidetaitoksilla Picato-valmisteen levittämisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen joutuminen silmiin

Valmisteen joutuminen silmiin voi aiheuttaa kemiallisen sidekalvotulehduksen ja sarveiskalvon palovamman. Potilaiden tulee pestä kädet huolellisesti geelin levittämisen jälkeen ja hoidetun alueen koskemisen jälkeen, jotta voidaan välttää siirtämästä geeliä vahingossa silmiin. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, silmät on huuhdeltava heti runsaalla vedellä ja potilaan tulee hakeutua lääkärin hoitoon mahdollisimman pian. Jos Picato-valmistetta joutuu vahingossa silmään, odotettavissa on esimerkiksi silmäkivun, silmäluomen turvotuksen ja silmäkuopan turvotuksen kaltaisia oireita (ks. kohta 4.8).

Nieleminen

Picato-valmistetta ei saa niellä. Jos potilas nielee valmistetta vahingossa, hänen on juotava runsaasti vettä ja hakeuduttava hoitoon.

Yleistä

Picato-valmisteen käyttöä ei suositella, ennen kuin iho on parantunut aiemmasta hoidosta jollakin muulla lääkevalmisteella tai leikkaushoidosta. Picato-valmistetta ei tulisi käyttää avohaavoihin tai vaurioituneelle iholle, jonka läpäisyeste on heikentynyt.

Picato-valmistetta ei tule käyttää lähellä silmiä, sierainten sisäpuolella, korvien sisäpuolella tai huulilla.

Paikalliset ihoreaktiot

Paikallisia ihoreaktioita, kuten punoitusta, hilseilyä ja rupeutumista on odotettavissa, kun Picato-valmistetta on levitetty iholle (ks. kohta 4.8). Paikalliset ihoreaktiot ovat ohimeneviä ja ne ilmenevät tyypillisesti 1 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta ja ovat voimakkaimmillaan

enintään 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Paikalliset ihoreaktiot häviävät tyypillisesti 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, kun hoidetaan kasvoilla ja päänahassa olevia alueita, ja 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, kun hoidetaan vartalossa ja raajoissa olevia alueita. Hoidon tehoa ei voida riittävästi arvioida ennen paikallisten ihoreaktioiden häviämistä.

Altistuminen auringolle

Tutkimuksia on tehty ihon UV-säteilytyksen vaikutusten arvioimiseksi sen jälkeen, kun ingenolimebutaattigeeliä, 100 mikrog/g, annosteltiin kerran ja useita kertoja. Ingenolimebutaattilla ei osoitettu olevan valoärsytykseen tai valoallergiaan liittyviä vaikutuksia. Sairauden luonteesta johtuen liiallista altistumista auringonvalolle (mukaan lukien aurinkolampun ja solariumin) on kuitenkin vältettävä tai se on minimoitava.

Keratoakantooma

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä kliinisessä tutkimuksessa on raportoitu hoidetulla alueella keratoakantoomaa, jonka alkamisajankohta vaihteli viikoista kuukausiin ingenolimebutaattigeelin käytön jälkeen (ks. kohta 5.1). Terveystieteiden ammattilaisen tulee neuvoa potilaita tarkkailemaan hoidetun alueen ihovaurioita ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin mikäli ihovaurioita ilmenee.

Aktiinisen keratoosin hoito

Aktiiniselle keratoosille epätyypillisistä tai pahanlaatuisiksi epäillyistä leesioista tulisi ottaa koepala asianmukaisen hoidon määrittämiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhteisvaikutuksia systeemisesti imeytyvien lääkevalmisteiden kanssa pidetään epätodennäköisinä, koska Picato ei imeydy systeemisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ingenolimebutaatin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa. Eläintutkimukset osoittavat lievää alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Riskkejä ihmisille, joita hoidetaan iholle levitettävällä ingenolimebutaattilla, pidetään epätodennäköisinä, koska Picato ei imeydy systeemisesti. Varmuuden vuoksi Picato-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Vaikutuksia imettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen ei pidetä todennäköisinä, koska Picato ei imeydy systeemisesti. Imettävää äitiä on opastettava, että vastasyntyneen/imeväisen joutumista kosketuksiin hoidettavan alueen kanssa on vältettävä 6 tunnin ajan Picato-valmisteen levittämisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ingenolimebutaattilla ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Picato-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat paikalliset ihoreaktiot, mukaan lukien punoitus, hilseily, rupeutuminen, turvotus, rakkulat/märkärakkulat ja haavaumat/haavat ingenolimebutaattigeelin levityskohdassa, ks. MedDRA-termit taulukosta 1. Ingenolimebutaatin levittämisen jälkeen useimmilla potilailla (> 95 %) ilmeni vähintään yksi paikallinen ihoreaktio. Infektiota antopaikassa on raportoitu hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Taulukko 1 kuvaa altistusta Picato-valmisteelle 150 mikrog/g tai 500 mikrog/g 499 aktiivista keratoosia sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin neljässä vehikkelikontrolloidussa vaiheen 3 tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1002 potilasta sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä raporteista. Potilaat saivat paikallista hoitoa (alueen koko 25 cm²) Picato-valmisteella pitoisuuksilla 150 mikrog/g kerran vuorokaudessa 3 peräkkäisenä päivänä tai 500 mikrog/g kerran vuorokaudessa 2 peräkkäisenä päivänä tai vehikkeliä.

Seuraava taulukko esittää haittavaikutukset MedDRA-elinluokitusjärjestelmän ja anatomisen sijainnin mukaisesti.

Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokituksessa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset MedDRA-elinluokitusjärjestelmän mukaisesti		
	Esiintymistiheys	
Elinluokka	Kasvot ja päänahka	Vartalo ja raajat
Infektiot		
Märkärakkulat antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Infektio antopaikassa	Yleinen	
Immuunijärjestelmän häiriöt		
Yliherkkyys (mukaan lukien angioedeema)	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Hermosto		
Päänsärky	Yleinen	
Silmät*		
Silmäluomien turvotus	Yleinen	
Periorbitaalinen turvotus	Yleinen	
Kemiallinen sidekalvotulehdus, sarveiskalvon palovamma**	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Silmäkipu	Melko harvinainen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Haavauma antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vesirakkulat antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Turvotus antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hilseily antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Rupi antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punoitus antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kipu antopaikassa***	Hyvin yleinen	Yleinen
Kutina antopaikassa	Yleinen	Yleinen
Ärsytys antopaikassa	Yleinen	Yleinen

Erite antopaikassa	Melko harvinainen	
Parestesia antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Haava antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Pigmentaatiomuutokset antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lämmön tunne		Melko harvinainen
Arpeutuminen antopaikassa	Harvinainen	Harvinainen

*: Antopaikan turvotus kasvoilla tai päänahassa saattaa levitä silmän alueelle

** : Valmisteen joutuminen vahingossa silmiin: Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu kemiallisia sidekalvotulehduksia ja sarveiskalvon palovammoja valmisteen jouduttua vahingossa silmään (katso kohta 4.2 ja 4.4 silmään joutumisen ehkäisy)

***: Sisältäen antopaikan polttelun.

Joidenkin hättävien vaikutusten kuvaus

Paikallisten ihoreaktioiden, joita ilmeni >1 %:lla kasvoissa/päänahassa ja vartalossa/raajoissa, esiintyvyys oli seuraava: punoitus antopaikassa (94 % ja 92 %), hilseily antopaikassa (85 % ja 90 %), rupi antopaikassa (80 % ja 74 %), turvotus antopaikassa (79 % ja 64 %), vesirakkulat antopaikassa (13 % ja 20 %), märkärakkulat antopaikassa (43 % ja 23 %), haavauma antopaikassa (31 % ja 25 %).

Vaikeiden paikallisten ihoreaktioiden esiintyvyys kasvoissa ja päänahassa oli 29 % ja vartalossa ja raajoissa 17 %. Vaikeiden paikallisten ihoreaktioiden esiintyvyys, joita ilmeni >1 %:lla kasvoissa/päänahassa ja vartalossa/raajoissa oli seuraava: punoitus antopaikassa (24 % ja 15 %), hilseily antopaikassa (9 % ja 8 %), rupi antopaikassa (6 % ja 4 %), turvotus antopaikassa (5 % ja 3 %) ja märkärakkulat antopaikassa (5 % ja 1 %).

Pitkän aikavälin seuranta

Yhteensä 198 potilasta, joiden paraneminen oli täydellistä päivänä 57 (184 hoidettiin Picato-valmisteella ja 14 hoidettiin vehikkelillä), seurattiin ylimääräiset 12 kuukautta. Toisessa tutkimuksessa 329 potilasta jotka saivat alkuun kasvojen/päänahan jäädytyshoitoa satunnaistettiin kolme viikkoa myöhemmin saamaan samalle alueelle kolmen päivän ajan Picato-valmistetta 150 mikrog/g (n=158) tai vehikkeliä (n=150). 149:ää Picato-ryhmän potilasta ja 140:tä vehikkeliryhmän potilasta seurattiin 12 kuukauden ajan. Myöhemmässä tutkimuksessa 450 potilasta hoidettiin ensin Picato-valmisteella 150 mikrog/g. Näistä potilaista 134 satunnaistettiin saamaan toinen kuuri Picato-valmistetta 150 mikrog/g ja potilaita seurattiin enintään 12 kuukauden ajan ensimmäisestä hoidosta.

Nämä tulokset eivät muuttaneet Picato-valmisteen turvallisuusprofiilia (ks. kohta 5.1)

Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Picato-valmisteen yliannostus voi lisätä paikallisten ihoreaktioiden esiintymistä. Yliannostus tulisi hoitaa kliinisten oireiden mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisantibiootit ja kemoterapia-aineet; Muut kemoterapia-aineet, ATC-koodi: D06BX02

Vaikutusmekanismi

Ingenolimebutaatin vaikutusmekanismia aktiivisen keratoosin hoidossa ei ole vielä täysin selvitetty. *In vivo*- ja *in vitro* -mallit ovat osoittaneet kaksi ingenolimebutaatin tehoon liittyvää vaikutusmekanismia: 1) paikallisen leesioon solukuoleman käynnistäminen ja 2) tulehdusvasteen edistäminen, johon liittyy proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien tuotto paikallisesti sekä immunokompetenttien solujen infiltraatio.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kahdessa ingenolimetabutaatin biologisia vaikutuksia selvittäneessä kliinisessä tutkimuksessa todettiin paikallisen käytön aiheuttavan epidermaalista nekroosia ja voimakasta tulehdusvastetta hoidetun ihon epidermiksessä ja dermiksen yläkerroksessa. Sille oli tyypillistä T-solujen, neutrofiilien ja makrofagien infiltraatio. Dermiksen nekroosia havaittiin vain harvoin.

Hoitoalueiden ihobiopsioiden geeni-ilmentymisprofiilit antavat viitteitä tulehdusvasteista ja vasteesta haavanmuodostukseen, mikä vastaa histologisen arvioinnin tuloksia.

Tutkittaessa hoidettua ihoa heijastuskonfokaalimikroskopiolla on todettu, että ingenolimetabutaatin aiheuttamat ihomuutokset olivat palautuvia ja että lähes kaikki mitatut parametrit palautuivat normaalitasolle hoidon jälkeisenä päivänä 57. Myös kliiniset havainnot ja eläintutkimukset tukevat tätä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Picato-valmisteen 150 mikrog/g tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa valmistetta levitettiin kasvoille tai päänahkaan 3 peräkkäisenä päivänä. Tutkimuksissa oli mukana 547 aikuista potilasta. Samoin Picato-valmisteen 500 mikrog/g tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa valmistetta levitettiin vartaloon ja raajoihin 2 peräkkäisenä päivänä. Tutkimuksissa oli mukana 458 aikuista potilasta. Potilaat jatkoivat tutkimuksissa 8 viikon seurantajakson ajan, jonka kuluessa he kävivät tutkimuskeskuksessa kliinisiä havaintoja ja turvallisuusseurantaa varten. Teho, mitattuna täydellisenä ja osittaisena parantumisenä, sekä aktiivisten keratoosileesioiden prosentuaalisen vähenemisen mediaani arvioitiin päivänä 57 (ks. taulukko 2).

Potilailla oli 4–8 kliinisesti tyypillistä, näkyvää, erillistä, ei-hyperkeratoottista, ei-hypertrofista aktiivista keratoosileesiota yhtenäisellä 25 cm²:n hoitoalueella kasvoilla tai päänahassa tai vartalossa tai raajoissa. Tutkimusgeeliä levitettiin koko hoitoalueelle jokaisena aikataulun mukaisena antopäivänä. Hoitomyyntyvyys oli hyvä, ja 98 % potilaista oli mukana näissä tutkimuksissa loppuun saakka.

Tutkimuspotilaat olivat iältään 34–89-vuotiaita (keskimäärin 64- ja 66-vuotiaita kahden eri vahvuuden osalta) ja 94 %:lla oli Fitzpatrickin asteikon mukaan ihotyyppi I, II tai III.

Picato-valmisteella hoidetuista potilaista kokonaan tai osittain parantuneiden osuus oli päivänä 57 suurempi kuin vehikkeligeelillä hoidetuista potilaista ($p < 0,001$). Aktiivisten keratoosileesioiden prosentuaalisen vähenemisen mediaani oli suurempi ingenolimebutaatilla hoidetussa ryhmässä vehikkeliryhmään verrattuna (ks. taulukko 2).

	Kasvot ja päänahka		Vartalo ja raajat	
	Picato 150 mikrog/g (n = 277)	Vehikkeli (n = 270)	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)
Täydellisesti parantuneiden määrä ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %

Osittain parantuneiden määrä ^b (≥ 75 %)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Vähennemisen mediaani-% ^c	83 %	0 %	75 %	0 %

^a Täydellisesti parantuneiden määrä määritettiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, joilla ei ollut yhtään (nolla) kliinisesti näkyvää aktiivista keratoosileesiota hoitoalueella.

^b Osittain parantuneiden määrä määritettiin niiden potilaiden prosentiosuutena, joilla vähintään 75 % lähtötason aktiivisista keratoosileesioista oli parantunut.

^c Aktiivisten keratoosileesioiden prosentuaalisen (%) vähennemisen mediaani verrattuna lähtötasoon.

^d p < 0,001; verrattuna vehikkeliin logistisella regressiolla, jossa kovariaatteina käytettiin hoitoa, tutkimusta ja anatomista sijaintia.

Teho vaihteli eri anatomisten sijaintien välillä. Täydellisen ja osittaisen parantumisen osuudet olivat jokaisessa sijainnissa korkeammat ingenolimetabutaattihoitoa saaneessa ryhmässä kuin vehikkeliryhmässä (ks. taulukot 3 ja 4).

Taulukko 3 Täydellisesti ja osittain parantuneiden koehenkilöiden osuus (95 % CI) päivänä 57, kasvat ja päänahka				
	Täydellinen parantuminen		Osittainen parantuminen (≥ 75 %)	
	Picato 150 mikrog/g (n = 277)	Vehikkeli (n = 270)	Picato 150 mikrog/g (n = 277)	Vehikkeli (n = 270)
Kasvat	104/220 47 % (41-54 %)	9/220 4 % (2-8 %)	157/220 71 % (65-77 %)	18/220 8 % (5-13 %)
Päänahka	13/57 23 % (13-36 %)	1/50 2 % (0-11 %)	20/57 35 % (23-49 %)	2/50 4 % (1-14 %)

Taulukko 4 Täydellisesti ja osittain parantuneiden koehenkilöiden osuus (95 % CI) päivänä 57, vartalo ja raajat				
	Täydellinen parantuminen		Osittainen parantuminen (≥ 75 %)	
	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)
Käsivarsi	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Kämmenselkä	10/54 19 % (9-31 %)	0/56 0 % (0-6 %)	16/54 30 % (18-44 %)	1/56 2 % (0-10 %)
Rintakehä	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 %)

^aMuut sisältää olkapään, selän, jalan.

Hoidon turvallisuutta käytettäessä Picato-valmistetta 150 mikrog/g 3 vuorokauden ajan tai Picato-valmistetta 500 mikrog/g 2 vuorokauden ajan arvioitiin päivään 57 saakka. Suurin osa haittavaikutuksista ja paikallisista ihoreaktioista olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia ja kaikki hävisivät ilman jälkitiloja.

Tilastollisesti merkitseviä eroja potilaiden raportoiduissa tuloksissa havaittiin Picato-valmistetta saaneiden potilaiden eduksi verrattuna vehikkeligeeliä saaneisiin potilaisiin. Ingenolimebutaattiryhmissä todettiin vehikkeliryhmiin verrattuna (p < 0,001) korkeammat keskimääräiset potilastyytyväisyyspisteet, mikä osoittaa suurempaa yleistä tyytyväisyyttä, mitattuna

lääkitykseen liittyvällä hoitotyytyväisyyskyselyllä (TSQM, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication).

Pitkän aikavälin teho

Kolmessa prospektiivisessä, havainnoivassa, pitkän aikavälin, 1 vuoden pituisessa seurantatutkimuksessa arvioitiin jatkuvaa tehoa hoitoalueella tapahtuneen aktiivisten keratoosileesioiden uusiutumisen perusteella sekä turvallisuutta potilailla, jotka olivat saaneet Picato-hoitoa. Yhteen tutkimukseen osallistui potilaita, joiden kasvoja tai päänahkaa hoidettiin Picato-valmisteella 150 mikrog/g 3 vuorokauden ajan, ja kahteen tutkimukseen osallistui potilaita, joiden vartaloa tai raajoja hoidettiin Picato-valmisteella 500 mikrog/g 2 vuorokauden ajan. Vain potilaat, joilla hoidettu alue parani kokonaan faasin 3 tutkimusten lopussa (päivä 57), hyväksyttiin mukaan pitkän aikavälin seurantaan. Potilaita seurattiin 3 kuukauden välein 12 kuukauden ajan (ks. taulukko 5).

Taulukko 5 Aktiivisten keratoosileesioiden uusiutuminen		
	Picato 150 mikrog/g geeli Kasvot ja päänahka (n = 108)	Picato 500 mikrog/g geeli Vartalo ja raajat (n = 76^c)
Uusiutuminen, 12 kuukautta KM-arvio (95 % CI) ^a	53,9 % (44,6–63,7)	56,0 % (45,1–67,6)
Uusiutuminen leesioiden perusteella ^b , 12 kuukautta Keskiarvo (keskihajonta)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)
^a Uusiutumisten määrä on Kaplan-Meier (KM) -arvio käynnin tavoitetutkimuspäivänä ilmaistuna prosentuaalisesti (95 % CI). Uusiutuminen määritettiin minä tahansa tunnistettuna aktiivisena keratoosileesiona aiemmin hoidetulla alueella potilailla, joiden paraneminen oli täydellistä päivänä 57 aiemmissa faasin 3 tutkimuksissa. ^b Leesioihin perustuva uusiutuminen kunkin potilaan osalta määritettyä 12 kuukauden kohdalla esiintyneiden aktiivisten keratoosileesioiden määrän suhteena leesioiden määrään <i>lähtötasolla</i> aiemmissa faasin 3 tutkimuksissa. ^c Näistä 38 koehenkilöä oli aiemmin hoidettu vehikkelikontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa, ja 38 koehenkilöä oli aiemmin hoidettu kontrolloimattomassa faasin 3 tutkimuksessa.		

Okasolusyövän kehittymisen riski

Tutkimuksen lopussa (päivänä 57) hoitoalueella raportoitujen okasolusyöpien määrä ingenolimebutaattigeelillä hoidetuilla potilailla (0,3 %, 3 potilaalla 1165 potilaasta) vastasi vehikkelillä hoidetuilla potilailla raportoitua määrää (0,3 %, 2 potilaalla 632 potilaasta) kliinisissä aktiivisen keratoosin tutkimuksissa, joissa käytettiin ingenolimebutaattigeeliä.

Yhdelläkään potilaalla (0 potilaalla 184:stä aiemmin ingenolimebutaattigeelillä hoidetusta potilaasta) ei raportoitu okasolusyöpää hoitoalueella kolmessa prospektiivisessä, havainnoivassa, pitkän aikavälin, 1 vuoden pituisessa seurantatutkimuksessa.

Kokemukset useammasta kuin yhdestä hoitokuurista

Kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa tutkimuksessa 450 potilaalle, joilla oli 4–8 aktiivista keratoosileesiota 25 cm²:n hoitoalueella kasvoilla tai päänahassa, annettiin enintään kaksi hoitokuuria Picato-valmistetta 150 mikrog/g. Potilaat, joilla ensimmäinen hoitokuuri ei ollut kahdeksan viikon kuluttua johtanut hoitoalueen kaikkien leesioiden täydelliseen paranemiseen, satunnaistettiin saamaan toinen hoitokuuri Picato-valmistetta tai vehikkeliiä. Potilaat, joilla ensimmäinen hoitokuuri johti täydelliseen paranemiseen, tavattiin viikoilla 26 ja 44 ja satunnaistettiin saamaan toinen hoitokuuri, jos tauti uusiutui hoitoalueella. Tehokkuus arvioitiin kaikkien potilaiden osalta kahdeksan viikon kuluttua satunnaistamisesta. Ensimmäinen hoitokuuri, joka annettiin avoimena, johti täydelliseen paranemiseen 62 %:lla potilaista (277/450). Satunnaistetun ja sokkoutetun toisen hoitokuurin tulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6 Hoitoalueen täydellinen paraneminen^a kahdeksan viikkoa satunnaistamisen jälkeen ja 12 kuukauden kohdalla				
	Hoitoalue hoitoresistentti^c		Tauti uusiutui hoitoalueella^d	
	Picato 150 mikrog/g geeli (n=92)	Vehikkeli (n=49)	Picato 150 mikrog/g geeli (n=42)	Vehikkeli (n=20)
8 viikkoa satunnaistamisesta	47 % (43) (p=0,001 ^b)	18 % (9)	60 % (25) (p=0,013 ^b)	25 % (5)
Kuukausi 12	18 % (17) (p=0,016 ^b)	4 % (2)	31 % (13) (p=0,10 ^b)	15 % (3)

^a Täydellisesti parantuneiden määrä määritetään niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, joilla ei ollut yhtään (nolla) kliinisesti näkyvää aktiivista keratoosileesiota hoitoalueella.

^b Picato-geeli 150 mikrog/g verrattuna vehikkeliin Cochran-Mantel-Haenszel-testin avulla ja suhteutettuna anatomisen sijainnin (kasvot/päänahka) ja maan mukaan.

^c Potilaat, joilla ensimmäinen hoitokuuri ei johtanut hoitoalueen aktiivisen keratoosin täydelliseen paranemiseen.

^d Potilaat, joilla ensimmäinen hoitokuuri johti täydelliseen paranemiseen ja joilla tauti uusiutui hoitoalueella joko viikolla 26 tai 44.

Kasvojen ja päänahan aktiivinen keratoosi, käyttö jäädytushoidon jälkeen

Kahden hoitohaaran tutkimuksessa 329 kasvojen tai päänahan aktiivisesta keratoosista kärsivää aikuista potilasta satunnaistettiin saamaan Picato-geeliä 150 mikrog/g tai vehikkeliä kolmen viikon kuluttua hoitoalueen kaikkien näkyvien leesioiden jäädytushoidosta. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli 4-8 kliinisesti tyyppistä, näkyvää, erillistä, ei-hyperkeratoottista, ei-hypertrofista aktiivista keratoosileesiota yhtenäisellä 25 cm² hoitoalueella.

Yhdentoista viikon kuluttua lähtötilanteesta eli kahdeksan viikkoa Picato-geelin tai vehikkelin jälkeen täydellisesti parantuneiden osuus oli Picato-geeliä saaneiden potilaiden keskuudessa 61 % ja vehikkeliä saaneiden potilaiden keskuudessa 49 %. 12 kuukauden kuluttua täydellisesti parantuneiden osuus oli näissä ryhmissä 31 % ja 19 %. Aktiivisten keratoosileesioiden prosentuaalinen väheneminen oli Picato-ryhmässä 11 viikon kuluttua 83 % ja 12 kuukauden kuluttua 57 % ja vehikkeliryhmässä 11 viikon kuluttua 78 % ja 12 kuukauden kuluttua 42 %. Aktiivisten keratoosileesioiden keskimäärä oli Picato-ryhmässä lähtötilanteessa 5,7 leesiota, 11 viikon kohdalla 0,8 leesiota ja 12 kuukauden kohdalla 0,9 leesiota; vehikkeliryhmässä vastaavat luvut olivat 5,8, 1,0 ja 1,2. Tutkimuksen turvallisuustulokset vastasivat yksinään annettavan Picato-geelin 150 mikrog/g turvallisuusprofiilia.

Kokemus laajemman alueen hoitamisesta

Kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin systeemistä altistusta, Picato-valmistetta 500 mikrog/g levitettiin 4 putkea 100 cm²:n kokoiselle yhtenäiselle hoitoalueelle päivittäin 2 peräkkäisenä päivänä. Tulokset eivät osoittaneet systeemistä imeytymistä. Picato 500 mikrog/g oli hyvin siedetty, kun sitä levitettiin yhtenäiselle 100 cm²:n kokoiselle hoitoalueelle vartaloon ja raajoihin.

Kaksoissokkoutetussa, vehikkelikontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joilla oli aktiivista keratoosia vartalossa ja raajoissa, ingenolimebutaatti 600 mikrog/g tutkimusgeeliä annosteltiin kerran päivässä 2,3 tai 4 päivän ajan 250 cm² kokoiselle ihoalueelle. Tutkimuksessa oli mukana laaja joukko potilaita, joilla oli vakavia ihon aurinkovaurioita. 12 potilasta 163:sta ingenolimebutaattia sisältävällä tutkimusvalmisteella hoidetuista potilaista raportoi yhteensä 16 ihokasvaintapahtumaa hoidetulla alueella (1 levyepiteelikarsinooma, 1 Bowenin tauti ja 14 keratoakantoomaa keskitetyssä patologisessa tarkastelussa) verrattuna vehikkeliryhmään jossa 0 potilasta 61:stä raportoi näitä tapahtumia.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Picato-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien aktiivisen keratoosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Vanhukset

Picato-valmistella hoidetuista 1165 potilaasta kliinisissä aktiivisen keratoosin tutkimuksissa, joissa käytettiin ingenolimebutaattigeeliä, 656 potilasta (56 %) oli 65-vuotiaita ja sitä vanhempia, ja 241 potilasta (21 %) oli 75-vuotiaita ja sitä vanhempia. Nuorempien ja vanhempien potilaiden välillä ei havaittu kokonaiseroja turvallisuudessa tai tehossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Ingenolimebutaatin ja sen metaboliittien systeemistä farmakokineettistä profiilia ei ole määritetty ihmisille, koska kokoverestä kvantifioitavissa olevia pitoisuuksia iholle levittämisen jälkeen ei esiinny.

Imeytyminen

Systeemistä imeytymistä ei havaittu alemmalla havaitsemisrajalla (0,1 nanog/mL) tai sen yläpuolella, kun Picato-valmistetta 500 mikrog/g levitettiin 4 putkea 100 cm²:n alueelle aktiivista keratoosia sairastavien potilaiden kyynärvarteen dorsaaliseen puolelle kerran päivässä 2 peräkkäisenä päivänä.

In vitro -tutkimustulokset osoittavat, että ingenolimebutaatti ei estä eikä indusoi ihmisen sytokromi P450:n isoformeja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ei-kliiniset turvallisuustutkimukset osoittavat, että iholle levitettävä ingenolimebutaattigeeli on hyvin siedetty ja siihen mahdollisesti liittyvä ihoärsytys on palautuva sekä systeemisen toksisuuden riski on merkitykseltään vain vähäinen suositelluissa käyttöaiheissa.

Ingenolimebutaattiin ei liittynyt rotilla sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia i.v.-annoksilla enintään 5 mikrog/kg/vrk (30 mikrog/m²/vrk). Kaneilla ei esiintynyt merkittäviä poikkeamia. Vähäisiä sikiön poikkeamia tai muutoksia havaittiin hoidettujen emojen sikiöissä annoksella 1 mikrog/kg/vrk (12 mikrog/m²/vrk).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Isopropyylialkoholi
Hydroksietyyliiselluloosa
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Bentsyylialkoholi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C)
Putket tulee hävittää avaamisen jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kerta-annoksen sisältävät laminaattiputket, joiden sisempi kerros on polyeteeniä (HDPE) ja ulompi kerros alumiinia. Korkit HDPE:tä.

Picato 500 mikrog/g geeli on saatavissa pahvikotelossa, joka sisältää 2 putkea, joista kummassakin on 0,47 g geeliä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/796/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 marraskuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13 heinäkuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus: Tutkiakseen lisää hoidetun alueen ihon maligniteetin ja erityisesti levyepiteelisyövän ilmaantuvuutta myyntiluvan haltijan tulee tehdä ja toimittaa tulokset satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta ja vehikkelikontrolloidusta tutkimuksesta ingenolimebutaatilla hoidetuista potilaista vähintään 18 kuukauden seurantajakson ajalta. Tutkimuksen tulee perustua hyväksytyyn tutkimussuunnitelmaan.	
Lopullinen tutkimusraportti tulee toimittaa:	31. joulukuuta

	2024
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus: Tutkiakseen ihon maligniteettien (levyepiteelisyöpä, Bowenin tauti, tyvisolusyöpä, keratoakantooma, pahanlaatuinen melanooma) esiintyvyyttä aktiivista keratoosia sairastavilla potilailla joita on hoidettu ingenolimebutaatilla myyntiluvan haltijan tulee tehdä ja toimittaa tutkimustulokset kohorttitutkimuksesta, jossa verrataan ingenolimebutaatilla hoidettuja potilaita muita aktiivisen keratoosin hoitomuotoja saaneisiin potilaisiin.</p> <p>Lopullinen tutkimusraportti tulee toimittaa:</p>	<p>31. joulukuuta 2020</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO 150 mikrog/g GEELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Picato 150 mikrog/g geeli
ingenoli mebutas

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi gramma geeliä sisältää 150 mikrogrammaa ingenolimebutaattia. Jokaisessa putkessa on 70 mikrogrammaa ingenolimebutaattia 0,47 g:ssa geeliä

3. LUETTELO APUAINEISTA

Isopropyylialkoholi
Hydroksietyyliselluloosa
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Bentsyylialkoholi
Puhdistettu vesi

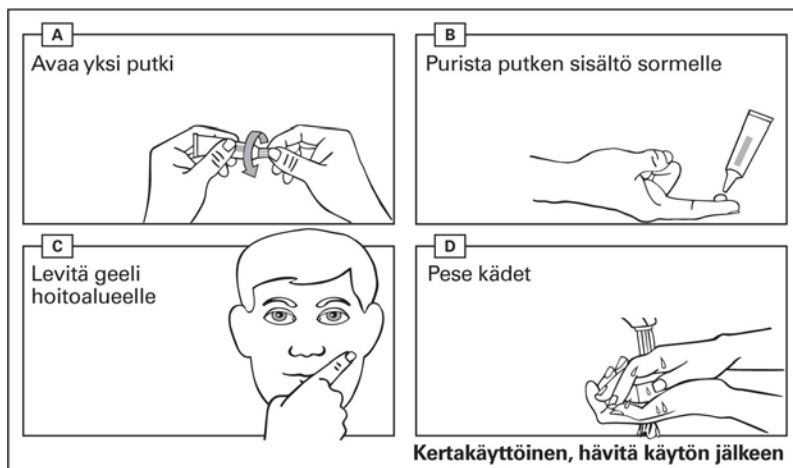
4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

geeli
3 putkea

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöinen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Levitetään iholle

Painetaan pahvipakkauksen kannen sisäpuolelle:



6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/796/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Picato 150 mcg/g

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO 500 mikrog/g GEELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Picato 500 mikrog/g geeli
ingenoli mebutas

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi gramma geeliä sisältää 500 mikrogrammaa ingenolimebutaattia. Jokaisessa putkessa on 235 mikrogrammaa ingenolimebutaattia 0,47 g:ssa geeliä

3. LUETTELO APUAINEISTA

Isopropyylialkoholi
Hydroksietyyliselluloosa
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Bentsyylialkoholi
Puhdistettu vesi

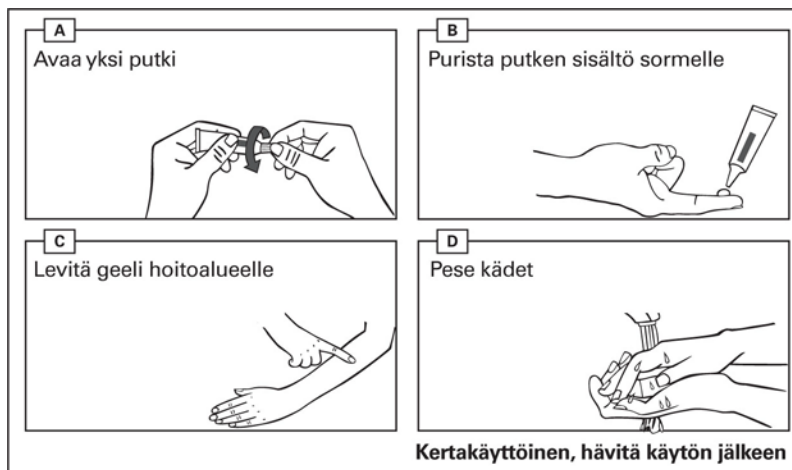
4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

geeli
2 putkea

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöinen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Levitetään iholle

Painetaan pahvipakkauksen kannen sisäpuolelle:



6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/796/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Picato 500 mcg/g

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PUTKI 150 mikrog/g GEELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Picato 150 mikrog/g geeli
ingenoli mebutas
Levitetään iholle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,47 g

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PUTKI 500 mikrog/g GEELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Picato 500 mikrog/g geeli
Ingenoli mebutas
Levitetään iholle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,47 g

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Picato 150 mikrog/g geeli ingenolimebutaatti (ingenoli mebutas)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Picato on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Picato-valmistetta
3. Miten Picato-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Picato-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Picato on ja mihin sitä käytetään

Picato sisältää ingenolimebutaattia vaikuttavana aineena.

Tätä lääkettä käytetään aktiivisen keratoosin eli aurinkokeratoosin paikalliseen (iholle annosteltavaan) hoitoon aikuisille. Aurinkokeratoosit ovat iholla ilmeneviä karheita alueita, ja niitä esiintyy ihmisillä, jotka ovat elämänsä aikana altistuneet liialliselle auringonpaisteelle. Picato 150 mikrog/g geeliä käytetään kasvojen ja päänahan aurinkokeratoosiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Picato-valmistetta

Älä käytä Picato-valmistetta

- Jos olet allerginen ingenolimebutaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Picato-valmistetta.

- Picato ei saa joutua silmiisi. Pese kädet huolellisesti, kun olet levittänyt geelin. Pese kädet uudelleen, jos satut koskettamaan aluetta, johon levitit geelin. Varo ettet siirrä geeliä hoidetulta alueelta silmiisi. Jos geeliä joutuu vahingossa silmiin, poista geeli huuhtelemalla runsaalla vedellä ja hakeudu lääkäriin hoitoon mahdollisimman pian.
- Älä niele tätä lääkettä. Juo runsaasti vettä, jos vahingossa nielet tätä lääkettä ja hakeudu lääkärin hoitoon.
- Varmista, että ihosi on parantunut muiden mahdollisten hoitojen tai leikkauksen jälkeen, ennen kuin käytät tätä lääkettä. Älä levitä Picato-valmistetta avohaavoihin tai vahingoittuneelle iholle.
- Älä käytä tätä lääkettä sisäisesti, silmänympärysiholle, sieraimiin, korvan sisälle tai huuliin.
- Vältä auringonvaloa mahdollisimman paljon (mukaan lukien aurinkolamput ja solarium).
- Tarkkaile hoidettua aluetta uusien hilseilevien punaisten laikkujen, haavaumien sekä kohonneiden tai syyllämäisten kasvainten muodostumisen varalta. Jos havaitset näitä ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- Tämä lääke on tarkoitettu yhden 25 cm²:n alueen hoitamiseen kolmen päivän ajaksi.
- Älä annostele geeliä enempää, kuin lääkäri on määrännyt.

- Tämän lääkevalmisteen käytön jälkeen on odotettavissa paikallisia ihoreaktioita, kuten punoitusta ja turvotusta (ks. kohta 4). Ota yhteys lääkäriin, jos nämä paikalliset ihoreaktiot muuttuvat vaikeiksi.

Lapset ja nuoret

Aurinkokeratoosia ei esiinny lapsilla, eikä tätä lääkettä saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Picato

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Jos olet aiemmin käyttänyt Picato-valmistetta tai muita vastaavia lääkkeitä, kerro siitä lääkärille ennen hoidon aloittamista.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Vältä Picato-valmisteen käyttöä, jos olet raskaana. Jos imetät, vältä kosketusta vauvan ja käsitellyn alueen välillä 6 tunnin ajan tämän lääkkeen levittämisestä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Picato-valmistetta käytetään

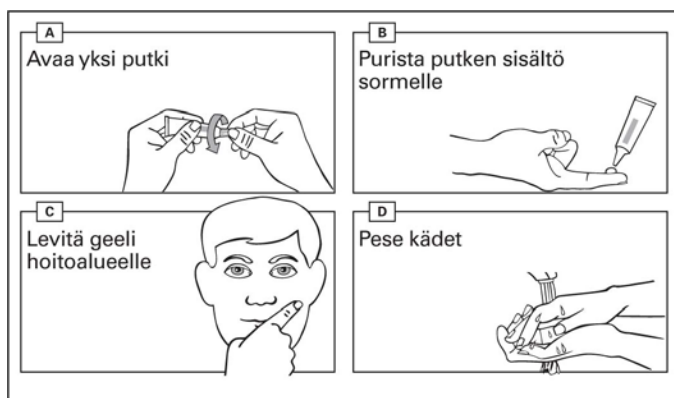
Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinulle on määrätty kahta eri vahvuutta kahden eri alueen hoitoon varmista että käytät määrättyä vahvuutta oikealle alueelle. Älä käytä Picato 500 mikrog/g geeliä kasvoille tai päänahkaan koska tämä voi johtaa voimakkaisiin paikallisiin ihoreaktioihin.

- Kasvojen ja päänahan aurinkokeratoosin hoitona on yksi putki Picato 150 mikrog/g geeliä (sisältäen 70 mikrogrammaa ingenolimebutaattia) kerran päivässä 3 peräkkäisenä päivänä.

Käyttöohjeet:

- Avaa uusi putki joka kerta, kun käytät tätä lääkettä. Poista putken korkki juuri ennen käyttöä.
- Purista geeliä putkesta sormenpäähän.
- Levitä yhden putken sisältö yhdelle alueelle, jonka koko on 25 cm² (esim. 5 cm x 5 cm).
- Hiero geeliä kevyesti hoitoalueelle.
- Anna alueen kuivua 15 minuutin ajan. Vältä hoitoalueen koskettamista 6 tunnin ajan lääkkeen levittämisen jälkeen.
- Pese kätesi saippualla ja vedellä heti geelin levittämisen jälkeen sekä annostelujen välillä, jos sinulle on määrätty kahta eri vahvuutta kahden eri alueen hoitoon.
- Älä levitä tätä lääkettä heti suihkun jälkeen tai alle 2 tuntia ennen nukkumaanmenoa.
- Älä pese alueita, joihin levität geeliä, vähintään 6 tuntiin levittämisen jälkeen.
- Älä koske hoitoaluetta itse tai anna kenenkään toisen tai lemmikkieläinten koskea hoitoaluetta 6 tuntiin geelin levittämisen jälkeen.
- Älä peitä hoidettua aluetta ilma- tai vesitiiviillä siteillä sen jälkeen, kun olet levittänyt tätä lääkettä.
- Picato-valmisteen täyttä vaikutusta voidaan arvioida noin 8 viikon kuluttua hoidosta.



Jos käytät Picato-valmistetta kaulan ihon hoitoon:

Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan *yläosassa*:

- Käytä Picato 150 mikrog/g geeliä (kasvot ja päänahka)

Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan *alaosassa*:

- Käytä Picato 500 mikrog/g geeliä (vartalo ja raajat)

Jos käytät enemmän Picato-valmistetta kuin sinun pitäisi

Pese hoidettu alue saippualla ja vedellä. Ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos koet vakavia ihoreaktioita.

Jos unohdat käyttää Picato-valmistetta

Ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos unohdat käyttää Picato-valmistetta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon jos käytettyäsi tätä lääkettä saat allergisen reaktion johon saattaa kuulua suun, kielen tai kurkun turpoamista. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen.

Ihosi todennäköisesti punoittaa, hilseilee ja siihen tulee rupia tämän lääkkeen käytön jälkeen. Nämä haittavaikutukset ilmaantuvat yleensä yhden päivän kuluessa tämän lääkkeen levittämisestä.

Haittavaikutukset voivat pahentua enintään 1 viikon ajan tämän lääkkeen käytön lopettamisesta. Ne alkavat yleensä parantua 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Hoidettava ihoalue voi tulehtua (yleisesti raportoitu haittavaikutus, joka voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa).

Turvotus antopaikassa on hyvin yleistä (on raportoitu useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä). Antopaikan turvotus kasvoilla ja päänahassa voi levitä silmän alueelle.

Jos yllämainitut oireet voimistuvat viikon jälkeen hoidon lopettamisesta, tai jos iholla on märkivää eritettä, sinulla voi olla tulehdus. Ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

Yleisimmin ilmenevät haittavaikutukset hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa:

Hyvin yleiset haittavaikutukset hoitoalueella, voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä:

Hoitoalueella:

- Osa ihon ulommasta kerroksesta saattaa kuoriutua pois (erosio)
- Rakkulat (vesirakkulat, märkärakkulat)
- Hilseily (eksfoliaatio)
- Ruvet
- Pienten verisuonten laajenemisesta johtuva punoitus (eryteema)
- Kipu (sisältäen antopaikan polttelun)

Yleisimminkin ilmenevät haittavaikutukset hoidettaessa vartaloa ja raajoja:

Hyvin yleiset haittavaikutukset hoitoalueella, voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä:

Hoitoalueella:

- Osa ihon ulommasta kerroksesta saattaa kuoriutua pois (erosio)
- Rakkulat (vesikkelit, märkärakkulat)
- Hilseily (eksfoliaatio)
- Ruvet
- Pienten verisuonten laajenemisesta johtuva punoitus (eryteema)

Muut mahdolliset haittavaikutukset hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa:

Yleiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä:

Hoitoalueella:

- Kutina (pruritus)
- Ärsytys

Muut haittavaikutukset:

- Silmää ympäröivän alueen turvotus (periorbitaalinen turvotus)
- Silmäluomen turvotus (edeema)
- Päänsärky

Melko harvinaiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta:

Hoitoalueella:

- Pistely tai puutuminen (parestesia)
- Avohaavat (haavaumat)
- Nesteen erityys
- Muutos ihonvärissä (pigmentaatiomuutos)

Muut haittavaikutukset:

- Silmäkipu
- Vamma tai ärsytys silmän pinnassa (sarveiskalvo, sidekalvo) vahingossa tapahtuneen altistumisen jälkeen

Harvinaiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1000:sta:

Hoitoalueella:

- Arpeutuminen

Muut mahdolliset haittavaikutukset hoidettaessa vartaloa ja raajoja:

Yleiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä:

Hoitoalueella:

- Kutina (pruritus)
- Ärsytys
- Kipu (sisältäen antopaikan polttelun)

Melko harvinaiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta:

Hoitoalueella:

- Kihelmöinti tai puutuminen (parestesia)
- Avohaavat (haavauma)
- Muutos ihonvärissä (pigmentaatiomuutos)
- Lämmön tunne.

Muut haittavaikutukset:

- Vamma tai ärsytys silmän pinnassa (sarveiskalvo, sidekalvo) vahingossa tapahtuneen altistumisen jälkeen.

Harvinaiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1000:sta:

Hoitoalueella:

- Arpeutuminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Picato-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.) ja putkessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Kertakäyttöinen. Älä käytä putkia uudelleen, kun ne on avattu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Picato sisältää

- Vaikuttava aine on ingenolimebutaatti. Yksi gramma geeliä sisältää 150 mikrogrammaa ingenolimebutaattia. Jokaisessa putkessa on 70 mikrogrammaa ingenolimebutaattia 0,47 grammassa geeliä.
- Muut aineet ovat isopropyylialkoholi, hydroksietyyliselluloosa, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, bentsyylialkoholi, puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Picato 150 mikrog/g geeli on kirkasta ja väritöntä ja jokainen pahvikotelo sisältää 3 putkea, joista jokaisessa on 0,47 g geeliä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Picato 500 mikrog/g geeli ingenolimebutaatti (ingenoli mebutas)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Picato on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Picato-valmistetta
3. Miten Picato-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Picato-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Picato on ja mihin sitä käytetään

Picato sisältää ingenolimebutaattia vaikuttavana aineena.

Tätä lääkettä käytetään aktiivisen keratoosin eli aurinkokeratoosin paikalliseen (iholle annosteltavaan) hoitoon aikuisille. Aurinkokeratoosit ovat iholla ilmeneviä karheita alueita, ja niitä esiintyy ihmisillä, jotka ovat elämänsä aikana altistuneet liialliselle auringonpaisteelle. Picato 500 mikrog/g geeliä käytetään vartalon, käsivarsien, käsien ja jalkojen aurinkokeratoosiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Picato-valmistetta

Älä käytä Picato-valmistetta

- Jos olet allerginen ingenolimebutaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Picato-valmistetta.

- Picato ei saa joutua silmiisi. Pese kädet huolellisesti, kun olet levittänyt geelin. Pese kädet uudelleen, jos satut koskettamaan aluetta, johon levitit geelin. Varo ettet siirrä geeliä hoidetulta alueelta silmiisi. Jos geeliä joutuu vahingossa silmiin, poista geeli huuhtelemalla runsaalla vedellä ja hakeudu lääkärin hoitoon mahdollisimman pian.
- Älä niele tätä lääkettä. Juo runsaasti vettä, jos vahingossa nielet tätä lääkettä ja hakeudu lääkärin hoitoon.
- Varmista, että ihosi on parantunut muiden mahdollisten hoitojen tai leikkauksen jälkeen, ennen kuin käytät tätä lääkettä. Älä levitä Picato-valmistetta avohaavoihin tai vahingoittuneelle iholle.
- Älä käytä tätä lääkettä sisäisesti, silmän ympäräiselle alueelle, sieraimiin, korvan sisälle tai huuliin.
- Vältä auringonvaloa mahdollisimman paljon (mukaan lukien aurinkolamput ja solarium).
- Tarkkaile hoidettua aluetta uusien hilseilevien punaisten laikkujen, haavaumien sekä kohonneiden tai syylämäisten kasvainten muodostumisen varalta. Jos havaitset näitä ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- Tämä lääke on tarkoitettu yhden 25 cm²:n alueen hoitamiseen kahden päivän ajaksi.
- Älä annostele geeliä enempää, kuin lääkäri on määrännyt.

- Tämän lääkevalmisteen käytön jälkeen on odotettavissa paikallisia ihoreaktioita, kuten punoitusta ja turvotusta (ks. kohta 4). Ota yhteys lääkäriin, jos nämä paikalliset ihoreaktiot muuttuvat vaikeiksi.

Lapset ja nuoret

Aurinkokeratoosia ei esiinny lapsilla, eikä tätä lääkettä saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Picato

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Jos olet aiemmin käyttänyt Picato-valmistetta tai muita vastaavia lääkkeitä, kerro siitä lääkärille ennen hoidon aloittamista.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Vältä Picato-valmisteen käyttöä, jos olet raskaana. Jos imetat, vältä kosketusta vauvan ja käsitellyn alueen välillä 6 tunnin ajan tämän lääkkeen levittämisestä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Picato-valmistetta käytetään

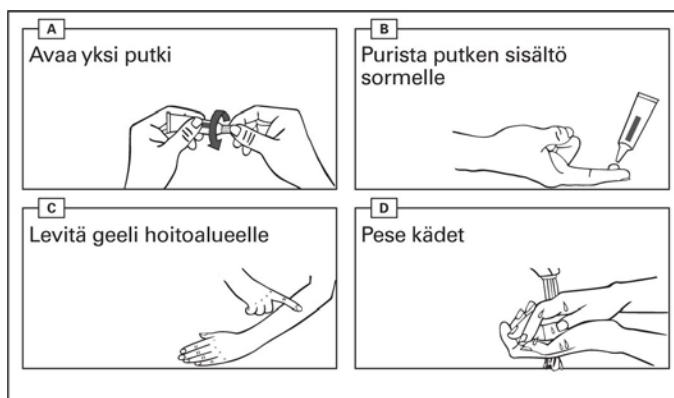
Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinulle on määrätty kahta eri vahvuutta kahden eri alueen hoitoon varmista että käytät määrättyä vahvuutta oikealle alueelle. Älä käytä Picato 500 mikrog/g geeliä kasvoille tai päänahkaan koska tämä voi johtaa voimakkaisiin paikallisiin ihoreaktioihin.

- Vartalon, käsivarsien, käsien ja jalkojen aurinkokeratoosin hoitona on yksi putki Picato 500 mikrog/g geeliä (sisältäen 235 mikrogrammaa ingenolimebutaattia) kerran päivässä 2 peräkkäisenä päivänä.

Käyttöohjeet:

- Avaa uusi putki joka kerta, kun käytät tätä lääkettä. Poista putken korkki juuri ennen käyttöä.
- Purista geeliä putkesta sormenpäähän.
- Levitä yhden putken sisältö yhdelle alueelle, jonka koko on 25 cm² (esim. 5 cm x 5 cm).
- Hiero geeliä kevyesti hoitoalueelle.
- Anna alueen kuivua 15 minuutin ajan. Vältä hoitoalueen koskettamista 6 tunnin ajan lääkkeen levittämisen jälkeen.
- Pese kätesi saippualla ja vedellä heti geelin levittämisen jälkeen sekä annostelujen välillä, jos sinulle on määrätty kahta eri vahvuutta kahden eri alueen hoitoon. Jos hoidat käsiäsi, pese vain sormenpää, jolla levität geeliä.
- Älä levitä tätä lääkettä heti suihkun jälkeen tai alle 2 tuntia ennen nukkumaanmenoa.
- Älä pese alueita, joihin levität geeliä, vähintään 6 tuntiin levittämisen jälkeen.
- Älä koske hoitoaluetta itse tai anna kenenkään toisen tai lemmikkieläinten koskea hoitoaluetta 6 tuntiin geelin levittämisen jälkeen.
- Älä peitä hoidettua aluetta ilma- tai vesitiiviillä siteillä sen jälkeen, kun olet levittänyt tätä lääkettä.
- Picato-valmisteen täyttä vaikutusta voidaan arvioida noin 8 viikon kuluttua hoidosta.



Jos käytät Picato-valmistetta kaulan ihon hoitoon:

Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan *yläosassa*:

- Käytä Picato 150 mikrog/g geeliä (kasvot ja päänahka)

Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan *alaosassa*:

- Käytä Picato 500 mikrog/g geeliä (vartalo ja raajat)

Jos käytät enemmän Picato-valmistetta kuin sinun pitäisi

Pese hoidettu alue saippualla ja vedellä. Ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos koet vakavia ihoreaktioita.

Jos unohdat käyttää Picato-valmistetta

Ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos unohdat käyttää Picato-valmistetta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon jos käytettyäsi tätä lääkettä saat allergisen reaktion johon saattaa kuulua suun, kielen tai kurkun turpoamista. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen.

Ihosi todennäköisesti punoittaa, hilseilee ja siihen tulee rupia tämän lääkkeen käytön jälkeen. Nämä haittavaikutukset ilmaantuvat yleensä yhden päivän kuluessa tämän lääkkeen levittämisestä.

Haittavaikutukset voivat pahentua enintään 1 viikon ajan tämän lääkkeen käytön lopettamisesta. Ne alkavat yleensä parantua 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Hoidettava ihoalue voi tulehtua (yleisesti raportoitu haittavaikutus, joka voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa).

Turvotus antopaikassa on hyvin yleistä (on raportoitu useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä). Antopaikan turvotus kasvoilla ja päänahassa voi levitä silmän alueelle.

Jos yllämainitut oireet voimistuvat viikon jälkeen hoidon lopettamisesta, tai jos iholla on märkivää eritettä, sinulla voi olla tulehdus. Ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

Yleisimmin ilmenevät haittavaikutukset hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa:

Hyvin yleiset haittavaikutukset hoitoalueella, voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä:

Hoitoalueella:

- Osa ihon ulommasta kerroksesta saattaa kuoriutua pois (erosio)
- Rakkulat (vesirakkulat, märkärakkulat)
- Hilseily (eksfoliaatio)
- Ruvet
- Pienten verisuonten laajenemisesta johtuva punoitus (eryteema)
- Kipu (sisältäen antopaikan polttelun)

Yleisimmien ilmenevät haittavaikutukset hoidettaessa vartaloa ja raajoja:

Hyvin yleiset haittavaikutukset hoitoalueella, voivat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä:

Hoitoalueella:

- Osa ihon ulommasta kerroksesta saattaa kuoriutua pois (erosio)
- Rakkulat (vesikkelit, märkärakkulat)
- Hilseily (eksfoliaatio)
- Ruvet
- Pienten verisuonten laajenemisesta johtuva punoitus (eryteema)

Muut mahdolliset haittavaikutukset hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa:

Yleiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä:

Hoitoalueella:

- Kutina (pruritus)
- Ärsytys

Muut haittavaikutukset:

- Silmää ympäröivän alueen turvotus (periorbitaalinen turvotus)
- Silmäluomen turvotus (edeema)
- Päänsärky

Melko harvinaiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta:

Hoitoalueella:

- Pistely tai puutuminen (parestesia)
- Avohaavat (haavaumat)
- Nesteen erityys
- Muutos ihonvärissä (pigmentaatiomuutos)

Muut haittavaikutukset:

- Silmäkipu
- Vamma tai ärsytys silmän pinnassa (sarveiskalvo, sidekalvo) vahingossa tapahtuneen altistumisen jälkeen

Harvinaiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1000:sta:

Hoitoalueella:

- Arpeutuminen

Muut mahdolliset haittavaikutukset hoidettaessa vartaloa ja raajoja:

Yleiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä:

Hoitoalueella:

- Kutina (pruritus)
- Ärsytys
- Kipu (sisältäen antopaikan polttelun)

Melko harvinaiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta:

Hoitoalueella:

- Kihelmöinti tai puutuminen (parestesia)
- Avohaavat (haavauma)
- Muutos ihonvärissä (pigmentaatiomuutos)
- Lämmön tunne.

Muut haittavaikutukset:

- Vamma tai ärsytys silmän pinnassa (sarveiskalvo, sidekalvo) vahingossa tapahtuneen altistumisen jälkeen.

Harvinaiset haittavaikutukset, voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 1000:sta:

Hoitoalueella:

- Arpeutuminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Picato-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.) ja putkessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Kertakäyttöinen. Älä käytä putkia uudelleen, kun ne on avattu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Picato sisältää

- Vaikuttava aine on ingenolimebutaatti. Yksi gramma geeliä sisältää 500 mikrogrammaa ingenolimebutaattia. Jokaisessa putkessa on 235 mikrogrammaa ingenolimebutaattia 0,47 grammassa geeliä.
- Muut aineet ovat isopropyylialkoholi, hydroksietyyliselluloosa, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, bentsyylialkoholi, puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Picato 500 mikrog/g geeli on kirkasta ja väritöntä ja jokainen pahvikotelo sisältää 2 putkea, joista kummassakin on 0,47 g geeliä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta:

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

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTELUPUIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ingenolimebutaattia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä turvallisuustutkimuksia joissa tutkitaan ihon maligniteettien riskiä Picato-valmisteella tarvitaan edelleen otettaessa huomioon useissa kliinisissä tutkimuksissa esiin tulleita havaintoja ja erityisesti:

- Suuren hoitoalueen tutkimuksessa LP0105-1020 havaittiin ingenolimebutaatti haarassa ihokasvainten korkea ilmaantuvuus.
- Käynnissä olevassa pitkän aikavälin turvallisuustutkimuksessa LP0041-63 hoidetun alueen kasvainten ilmaantuvuuden epätasapaino ingenolimebutaatti – ja imikimodi haaroissa jatkuu.
- Ingenolidisoksaatin, läheisen esterin, neljässä tutkimuksessa havaittiin hoitohaarassa 14 kuukauden kohdalla merkitsevä lisäys ihokasvaimissa. Epätasapaino kasvainten ilmaantuvuudessa havaittiin joukossa kasvaimia, joihin kuului tyvisolusyöpä, Bowenin tauti ja levyepiteelisyöpä.

Tästä johtuen esitetään tehtäväksi kaksi tutkimusta:

- (1) Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus: Tutkiakseen lisää hoidetun alueen ihon maligniteetin ja erityisesti levyepiteelisyövän ilmaantuvuutta myyntiluvan haltijan tulee tehdä ja toimittaa tulokset satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta ja vehikkelikontrolloidusta tutkimuksesta ingenolimebutaatilla hoidetuista potilaista vähintään 18 kuukauden seurantajakson ajalta. Tutkimuksen tulee perustua hyväksytyyn tutkimussuunnitelmaan. Lopullinen tutkimusraportti tulee toimittaa: 31. joulukuuta 2024.
- (2) Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus: Tutkiakseen ihon maligniteettien (levyepiteelisyöpä, Bowenin tauti, tyvisolusyöpä, keratoakantooma, pahanlaatuinen melanooma) esiintyvyyttä aktiivista keratoosia sairastavilla potilailla joita on hoidettu ingenolimebutaatilla myyntiluvan haltijan tulee tehdä ja toimittaa tutkimustulokset kohorttitutkimuksesta, jossa verrataan ingenolimebutaatilla hoidettuja potilaita muita aktiivisen keratoosin hoitomuotoja saaneisiin potilaisiin. Lopullinen tutkimusraportti tulee toimittaa: 31. joulukuuta 2020.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ingenolimebutaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että ingenolimebutaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.