

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Picato 150 míkrogrömm/gramm hlaup

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert gramm af hlaupi inniheldur 150 míkrog af ingenolmebutati. Hver túpa inniheldur 70 míkrog af ingenolmebutat í 0,47 g af hlaupi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hlaup.

Tært litlaust hlaup.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Picato er ætlað til meðferðar á húð við geislunarhyrningu (actinic keratosis) án ofþykkunar hornhúðar (nonhyperkeratotic) og ofvaxtar (nonhypertrophic).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Geislunarhyrning í andliti og hársverði hjá fullorðnum

Eina túpu af Picato 150 míkrog/g hlaupi (hver túpa inniheldur 70 míkrog af ingenolmebutat) skal bera einu sinni á dag á meðferðarsvæðið í 3 daga samfleytt.

Hámarks læknanði árangur meðferðarinnar má sjá og meta u.þ.b. 8 vikum eftir meðferð.

Hægt er að gefa endurtekna meðferðarlothu með Picato ef ófullnægjandi svörun kemur fram í eftirfylgni og skoðun eftir 8 vikur eða ef sár sem eru horfin í þessari skoðun koma aftur fram í síðari skoðunum.

Börn

Notkun Picato á ekki við hjá börnum.

Aldraðir

Ekki þarf að stilla lyfjaskammtinn (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi

Klínískar upplýsingar um meðferð hjá sjúklingum sem eru með veiklað ónæmiskerfi eru ekki tiltækar, en ekki er reiknað með altækri áhættu þar sem ingenolmebutat frásogast ekki í blóðrás.

Lyfjagjöf

Innihald einnar túpu nær yfir meðferðarsvæði sem er u.þ.b. 25 cm² (þ.e. 5 cm x 5 cm). Túpan er einungis ætluð til stakrar notkunar og skal fargað eftir notkun (sjá kafla 6.6).

Hlaupi úr túpu skal þrýsta á fingurgóm og dreifa jafnt yfir allt meðferðarsvæðið. Síðan skal leyfa hlaupinu að þorna í 15 mínútur. Innihald einnar túpu skal nota fyrir eitt meðferðarsvæði sem nemur 25 cm².

Hver túpa er einungis ætluð til stakrar notkunar.

Fyrir meðhöndlun á hálsi:

Ef meira en helmingur meðferðarsvæðisins er staðsettur á efri hluta hálsins, skal nota þá skammtastærð af Picato 150 míkrog/g hlaupi sem ætluð er fyrir andlit og hársvörð. Ef meira en helmingur meðferðarsvæðisins er staðsettur á lægri hluta hálsins, skal nota þá skammtastærð af Picato 500 míkrog/g hlaupi sem er ætluð fyrir bol og útlími.

Ef svæði á andliti eða hársverði og annað svæði á bók eða útlímum eru meðhöndluð samhliða skal ráðleggja sjúklingum að vera vissir um að þeir noti viðeigandi styrkleika. Gæta skal þess að bera ekki Picato 500 míkrog/g hlaupið á andlit eða hársvörð þar sem það gæti leitt til hættu við staðbundinna viðbragða í húð.

Leiðbeina skal sjúklingum að þvo hendur sínar með sápu og vatni strax eftir að hafa borið Picato á húð og á milli staðbundinna lyfjagjafa ef tvö mismunandi svæði þarf mismunandi styrkleika. Ef verið er að meðhöndla hendurnar skal einungis þvo þann fingurgóm sem bar hlaupið á. Forðast skal að þvo eða snerta meðferðarsvæðið í 6 klst. eftir að Picato hefur verið borið á húð. Eftir það má skola meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni.

Picato skal borið á húð strax eftir það/sturtu eða innan 2 klst. fyrir svefn.

Ekki má hylja meðferðarsvæðið með loftþéttum saraumbúðum eftir að Picato hefur verið borið á.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Útsetning á augu

Snerting við augu getur valdið tárubólgu af völdum efna og bruna í hornhimnu. Sjúklingar skulu þvo hendur vandlega eftir að hlaupið hefur verið borið á og eftir snertingu við meðferðarsvæðið til að varast að hlaupið berist í augun í ógáti. Ef útsetning á sér stað fyrir slysi, skal skola augun strax með miklu vatni og sjúklingurinn skal leita læknis umsvifalaust. Reikna má með að augneinkenni eins og sársauki í augum, bjúgur á augnlokum og bjúgur í kringum augu komi fram eftir útsetningu fyrir Picato sem á sér stað fyrir slysi (sjá kafla 4.8).

Inntaka

Ekki má taka Picato inn. Ef inntaka á sér stað fyrir slysi skal sjúklingurinn drekka mikið af vatni og leita læknis.

Almennt

Ekki er mælt með því að Picato sé borið á húð fyrr en húðin hefur jafnað sig eftir meðferð með öðrum lyfjum eða eftir skurðaðgerð. Ekki skal bera Picato á opin sár eða skaddaða húð þar sem ysta lag húðarinnar er hugsanlega rofið.

Picato skal ekki notað nálægt augum eða innan í nösum, né heldur inni í eyrum eða á varir.

Staðbundin svörun í húð

Reikna má með staðbundinni svörun í húð svo sem húðroða, flögnun og hrúðurmyndun eftir að Picato er borið á húð (sjá kafla 4.8). Staðbundin svörun í húð er tímabundin og á sér yfirleitt stað innan eins dags frá upphafi meðferðar og nær hámarki allt að 1 viku eftir að meðferð lýkur. Staðbundin svörun í húð lagast venjulega innan 2 vikna frá upphafi meðferðar á svæðum á andliti og í hársverði og innan 4 vikna frá upphafi meðferðar á svæðum á bol eða útlimum. Ekki er hægt að meta virkni meðferðar nægilega vel fyrir en staðbundin svörun á húð hefur lagast.

Útsetning vegna sólarljóss

Gerðar hafa verið rannsóknir til að meta áhrif útfjólublárrar geislunar á húðina eftir staka eða ítrekaða notkun ingenolmebutat hlaups 100 míkróg/g. Ekki sást merki um að ingenolmebutat hlaup kynni að valda ertingu eða ofnæmisviðbrögðum af völdum sólarljóss. Hins vegar, vegna eðlis sjúkdómsins, skal forðast eða lágmarka útsetningu fyrir sólarljósi (þar með talið sólarlampar og ljósabekkir).

Hyrnifrumuæxli, grunnfrumukrabbamein, Bowen sjúkdómur, flöguþekjukrabbamein

Í klínískri rannsókn eftir veitingu markaðsleyfis og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hyrnifrumuæxli, grunnfrumukrabbameini, Bowen sjúkdómi, flöguþekjukrabbameini á meðferðarsvæðinu og var tími að myndun á bilinu vikur til mánuðir eftir notkun ingenolmebutat hlaups (sjá kafla 5.1). Ingenolmebutat skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um krabbamein í húð. Heilbrigðisstarfsmenn skulu ráðleggja sjúklingum að vera á verði gagnvart vefjaskemmdum sem myndast innan meðferðarsvæðisins og hafa þegar í stað samband við lækni ef slíkt kemur fram.

Meðferð á geislunarhyrningu

Taka skal vefjasýni af vefskemmdum sem eru ódæmigerðar fyrir geislunarhyrningu eða sem vekja grun um illkynja vöxt, til að ákvarða rétta meðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar. Milliverkanir við lyf með altækt frásög eru taldar ólíklegar þar sem Picato frásogast ekki altækt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ingenolmebutats hjá konum á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt væga eiturvekun á fóstur (sjá kafla 5.3). Áhætta fyrir menn vegna meðferðar á húð með ingenolmebutati er talin óveruleg þar sem Picato frásogast ekki. Til öryggis ætti að forðast notkun Picato á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti vegna þess að Picato frásogast ekki. Móður með barn á brjósti skal leiðbeint um að forðast skuli líkamlega snertingu milli barnsins og meðferðarsvæðisins í 6 klst. eftir að Picato hefur verið borið á.

Frjósemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á áhrifum ingenolmebutats á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Picato hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið eru staðbundin svörun í húð, þar með talið hörundsroði, flögnun, hrúðurmyndun, bólga, bólur/graftarbólur og fleiður/sáramyndun á stöðum sem meðhöndlaðir hafa verið með ingenolmebutat hlaupi, sjá töflu 1 um MedDRA hugtök. Eftir notkun

ingenolmebutats upplifðu flestir sjúklingar (>95%) ein eða fleiri viðbrögð í húð. Sýking á meðferðarsvæði hefur verið tilkynnt við meðhöndlun á andliti og hársverði.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Tafla 1 sýnir útsetningu fyrir Picato 150 míkróg/g eða 500 míkróg/g hjá 499 sjúklingum með geislunarhyrningu sem voru meðhöndlaðir í fjórum burðarefnisstýrðum 3. stigs rannsóknum sem náðu til alls 1.002 sjúklinga og ná til tilkynninga eftir markaðssetningu. Sjúklingar fengu meðferð á húð (25 cm² svæði) með Picato í styrkleika 150 míkróg/g eða 500 míkróg/g eða burðarefni einu sinni á dag í 3 eða 2 daga samfleytt.

Taflan hér að neðan sýnir aukaverkanir skv líffæraflokki MedDRA kerfisins og líkamlega staðsetningu aukaverkana.

Tíðni aukaverkana hefur verið ákvörðuð samkvæmt eftirfarandi flokkun:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir skv líffæraflokki MedDRA kerfisins		
	Tíðni	
Líffæraflokkur	Andlit og hársvörður	Bolur og útlimir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Graftarbólur á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Sýking á meðferðarsvæði	Algengar	
Ónæmiskerfi		
Ofnæmi (þ.m.t. ofnæmisbjúgur)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Taugakerfi		
Höfuðverkur	Algengar	
Augu*		
Bjúgur á augnlokum	Algengar	
Bjúgur í kringum augu	Algengar	
Tárubólga af völdum efna, bruni í hornhimnu **	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Sársauki í augum	Sjaldgæfar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Fleiður á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Bólur á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Bólga á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Húðflögnun á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Hrúður á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Hörundsroði á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Sársauki á meðferðarsvæði***	Mjög algengar	Algengar
Kláði á meðferðarsvæði	Algengar	Algengar
Ertling á meðferðarsvæði	Algengar	Algengar
Útferð á meðferðarsvæði	Sjaldgæfar	

Náladofi á meðferðarsvæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Sár á meðferðarsvæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Litabreytingar á meðferðarsvæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hiti á meðferðarsvæði		Sjaldgæfar
Örmyndun á meðferðarsvæði	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar

*: Bólga á meðferðarsvæði á andliti eða í hársverði getur sigið niður á augnsvæðið

** : Útsetning á augu fyrir slysi: Greint hefur verið frá tárubólgu af völdum efna og bruna í hornhimnu í tengslum við útsetningu á augu fyrir slysi eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.2 og 4.4 um hvernig varast eigi útsetningu á augu)

***: Þar með talinn sviði á meðferðarsvæði.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Staðbundin svörun í húð sem átti sér stað með tíðni >1% á bæði „andliti/í hársverði“ og á „bol/á útlimum“, var eftirfarandi: hörundsroði á meðferðarsvæði (94% og 92%), húðflögnun á meðferðarsvæði (85% og 90%), hrúður á meðferðarsvæði (80% og 74%), bólga á meðferðarsvæði (79% og 64%), blöðrur á meðferðarsvæði (13% og 20%), grafrarbólur á meðferðarsvæði (43% og 23%) og fleiður á meðferðarsvæði (31% og 25%).

Alvarleg staðbundin svörun í húð átti sér stað með tíðni 29% á andliti og í hársverði og með tíðni 17% á bol og útlimum. Alvarleg staðbundin svörun í húð átti sér stað með tíðni sem nam >1% bæði í „andliti og hársverði“ annars vegar og á „bol og útlimum“ hins vegar: hörundsroði á meðferðarsvæði (24% og 15%), húðflögnun á meðferðarsvæði (9% og 8%), hrúður á meðferðarsvæði (6% og 4%), bólga á meðferðarsvæði (5% og 3%), og grafrarbólur á meðferðarsvæði (5% og 1%).

Eftirfylgni til langs tíma

Alls var 198 sjúklingum sem voru orðnir einkennalausir á 57. degi (184 meðhöndlaðir með Picato og 14 meðhöndlaðir með burðarefni), fylgt eftir í aðra 12 mánuði. Í annarri rannsókn var 329 sjúklingum, sem upphaflega fengu kuldameðferð í andlit/hársverð, slembiraðað eftir þrjár vikur og voru þá meðhöndlaðir annaðhvort með Picato 150 míkróg/g (n=158) eða burðarefni (n=150) í 3 daga á sama svæði. Fylgst var með 149 sjúklingum í Picato hópnum og 140 í burðarefnishópnum í 12 mánuði. Í síðari rannsókn voru 450 sjúklingar upphaflega meðhöndlaðir með Picato 150 míkróg/g og úr þeim hóp var 134 sjúklingum slembiraðað og fengu þá aðra meðferð með Picato 150 míkróg/g og fylgst var með sjúklingunum í allt að 12 mánuði eftir fyrstu meðferðina. Niðurstöðurnar breyttu ekki öryggisþáttum (safety profile) Picato (sjá kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun með Picato getur valdið aukinni tíðni staðbundinna viðbragða í húð. Meðferð við ofskömmtun skal felast í meðhöndlun á klínískum einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sýklalyf við húðsjúkdómum, önnur sýklalyf (chemotherapeutica). ATC-flokkur: D06BX02.

Verkunarháttur

Verkunarháttur ingenolmebutats þegar það er notað við geislunarhyrningu er ekki enn að fullu þekktur. *In vivo* og *in vitro* líkön hafa sýnt tvískiptan verkunarhátt ingenolmebutats: 1) stuðlar að frumudauða á meðferðarsvæðum og 2) kallar fram bólgusvörun sem einkennist af staðbundinni myndun bólguhvetjandi frumuboða (cytokines) og efnatoga (chemokines) og íferð ónæmisfruma.

Lyfhrif

Niðurstöður úr tveimur klínískum rannsóknum á líffræðilegum áhrifum ingenolmebutats hafa sýnt að staðbundin notkun kremsins leiddi til dreps í húðþekju og öflugu bólguviðbragði í bæði húðþekju og yfirleðri hinnar meðhöndluðu húðar, aðallega var um að ræða innkomu T-frumna, daufkyrninga og átfrumna. Drep í leðurhúð kom sjaldan fram.

Genatjáningarnið úr vefjasýnum af meðhöndluðum svæðum gefa til kynna bólguviðbragð og sáraviðbragð, sem er í samræmi við vefjafræðilegt mat.

Ytri skoðun á húð sem hlotið hafði meðferð með því að nota samdepla endurkastandi smásjá (reflectance confocal microscopy), hefur leitt í ljós að breytingar á húð sem voru framkallaðar af ingenolmebutati gátu gengið til baka, og sýndu nánast allar færíbreytur eðlilegt ástand húðar 57 dögum eftir meðferð, og er sú niðurstaða einnig studd af klínískum niðurstöðum og niðurstöðum dýrarrannsókna.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Picato 150 míkrog/g, sem var borið á andlit eða í hársvörð í 3 daga samfleytt, var rannsökuð í tveimur, tvíblindum, burðarefnisstýrðum, klínískum rannsóknum sem náðu til 547 fullorðinna sjúklinga. Á sama hátt var verkun og öryggi Picato 500 míkrog/g, sem var borið á bol og útlimi í 2 daga samfleytt, rannsökuð í tveimur, tvíblindum, burðarefnisstýrðum, klínískum rannsóknum sem náðu til 458 fullorðinna sjúklinga. Sjúklingar héldu áfram þátttöku í rannsóknunum á 8 vikna eftirfylgnitímabili þar sem þeir komu aftur í klíníska skoðun og öryggisvöktun. Verkun, mæld sem hlutfall fullkomins bata og bata að hluta, og að auki sem miðgildi prósentuminnkunar, var metin á 57. degi (sjá tafla 2).

Sjúklingar höfðu 4 til 8 klínískt dæmigerðar, sýnilegar, afmarkaðar, án ofþykkunar hornhúðar eða ofvaxtar, vefjaskemmdir vegna geislunarhyrningar innan samliggjandi 25 cm² meðferðarsvæða á andliti, í hársverði eða á bol eða útlimum. Á hverjum ákvörðuðum skammtadegi, var rannsóknarhlaupið borið á allt meðferðarsvæðið.

Þátttökuheldni var há, þar sem 98% sjúklinganna luku þessum rannsóknum.

Sjúklingar sem rannsakaðir voru, voru 34 til 89 ára gamlir (meðalaldur 64 og 66 ár, fyrir hina tvo mismunandi styrkleikahópa) og 94% voru með húðgerð I, II eða III skv Fitzpatrick.

Á degi 57 höfðu sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með Picato, hærra hlutfall fullkomins bata eða bata að hluta heldur en sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með hlaupi með burðarefni ($p < 0,001$). Miðgildis prósentuminnkun vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar var hærra í þeim hópi sem var meðhöndlaður með ingenolmebutati samanborið við burðarefnishópinn (sjá töflu 2).

Tafla 2 Hlutfall sjúklinga sem náðu fullkomnum bata eða bata að hluta og miðgildi prósentuhlutfalls (%) minnkunar vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar

	Andlit og hársvörður		Bolur og útlimir	
	Picato 150 míkrog/g (n=277)	Burðarefni (n=270)	Picato 500 míkrog/g (n=226)	Burðarefni (n=232)
Hlutfall fullkomins bata ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Hlutfall bata að hluta ^b ($\geq 75\%$)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Miðgildi % minnkun ^c	83%	0%	75%	0%

^a Hlutfall fullkomins bata var skilgreint sem það hlutfall sjúklinga sem er með engar (núll) klínískt sýnilegar vefjaskemmdir vegna geislunarhyrningar á meðferðarsvæðinu.

^b Hlutfall bata að hluta var skilgreint sem það hlutfall sjúklinga þar sem 75% eða meira af *upphaflegum* vefjaskemmdum vegna geislunarhyrningar höfðu læknað.
^c Miðgildis prósentu (%) minnkun vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar samanborið við *upphaf rannsóknar* (baseline).
^d $p < 0,001$; samanborið við burðarefni með aðfallsgreiningu þar sem unnið var með meðferð, rannsókn og líkamlega staðsetningu.

Verkun lyfsins var mismunandi eftir því hvar kremið var borið á líkamann. Fyrir hvert meðferðarsvæði var hlutfall fullkomins bata og bata hærra hjá þeim hópi sem var meðhöndlaður með ingenolmebutati samanborið við burðarefnishópinn (sjá töflur 3 og 4).

Tafla 3 Fjöldi og hlutfall sjúklinga (95% bati) sem náðu fullkomnum bata eða bata að hluta á 57 degi þar sem lyfið var borið á andlit og í hársvörð

	Fullkominn bati		Bati að hluta ($\geq 75\%$)	
	Picato 150 míkrog/g (n=277)	Burðarefni (n=270)	Picato 150 míkrog/g (n=277)	Burðarefni (n=270)
Andlit	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Hársvörður	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tafla 4 Fjöldi og hlutfall sjúklinga (95% bati) sem náðu fullkomnum bata eða bata að hluta á 57 degi þar sem lyfið var borið á andlit og í hársvörð

	Fullkominn bati		Bati að hluta ($\geq 75\%$)	
	Picato 500 míkrog/g (n=226)	Burðarefni (n=232)	Picato 500 míkrog/g (n=226)	Burðarefni (n=232)
Handleggur	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Handarbak	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Brjóstkassi	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Annað ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aAnnað innifelur axlir, bak, fótleggi.

Öryggi meðferðar með Picato 150 míkrog/g í 3 daga eða Picato 500 míkrog/g meðferðar í 2 daga var metið allt að degi 57, meirihluti tilkynnta aukaverkana og staðbundinna viðbragða á húð voru vægar eða meðalvægar og löguðust allar án eftirkasta.

Tölfræðilega marktækur mismunur á niðurstöðum sjúklinga kom fram og voru niðurstöður marktækt jákvæðari hjá þeim sjúklingum sem fengu Picato samanborið við þá sem fengu hlaup með burðarefni. Hærri meðalskor fyrir ánægju sjúklinga, sem gáfu til kynna hærra stig almennrar ánægju, sáust í ingenolmebutat hópnum samanborið við burðarefnishópinn ($p < 0,001$) samkvæmt Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM).

Virgni til langs tíma

Þrjár framsýnar, langtíma eftirfylgnisrannsóknir í 1 ár voru gerðar til að meta viðvarandi virkni með því að athuga endurkomu vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar á meðferðarsvæði, og öryggi hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með Picato. Ein rannsóknin náði til sjúklinga sem höfðu verið

meðhöndlaðir með Picato 150 míkróg/g í andlit eða hársvörð í 3 daga og tvær rannsóknir náðu til sjúklinga sem höfðu verið meðhöndlaðir með Picato 500 míkróg/g á bol og útlími í 2 daga. Einungis þeir sjúklingar sem höfðu náð fullum bata á meðferðarsvæði við lok 3. stigs rannsóknarinnar (dagur 57) voru teknir með í langtíma eftirfylgni. Sjúklingum var fylgt eftir með 3 mánaða millibili í 12 mánuði (sjá töflu 5).

Tafla 5 Hlutfall endurkomu vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar		
	Picato 150 míkróg/g hlaup Andlit og hársvörður (n=108)	Picato 500 míkróg/g hlaup Bolur og útlímur (n=76 ^c)
Hlutfall endurkomu einkenna eftir 12 mánuði KM mat (95% CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Hlutfall endurkomu vefjaskemmda ^b 12 mánuðir Meðaltal (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

^a Endurkomuhlutfallið er byggt á Kaplan-Meier (KM) mati við rannsóknardagsetningu heimsóknar og er skilgreint sem prósentuhlutfall (95% CI). Endurkoma var skilgreind sem allar auðkennanlegar vefjaskemmdir vegna geislunarhyrningar á svæði sem hafði áður verið meðhöndlað hjá sjúklingum sem höfðu verið alveg einkennalausir á 57 degi á fyrri 3. stigs rannsóknunum.

^b Endurkoma vefjaskemmda fyrir sérhvern sjúkling var skilgreind sem hlutfall vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar eftir 12 mánuði samanborið við fjölda vefjaskemmda við *upphaf* rannsóknar í fyrri 3. stigs rannsóknunum.

^c Af þessum höfðu 38 sjúklingar verið meðhöndlaðir áður í burðarefnissýrðri 3. stigs rannsókn og 38 sjúklingar voru áður meðhöndlaðir í opinni 3. stigs rannsókn.

Hætta á flöguþekjukrabbameini

Við lok rannsóknarinnar (dagur 57), var það hlutfall flöguþekjukrabbameins (SCC) sem tilkynnt hafði verið á meðferðarsvæði, sambærilegt hjá sjúklingum sem höfðu hlotið meðhöndlun með ingenolmebutat hlaupi (0,3%, 3 af 1165 sjúklingum) og hjá sjúklingum sem höfðu hlotið meðhöndlun með burðarefni (0,3%, 2 af 632 sjúklingum) í klínískum rannsóknunum á geislunarhyrningu sem voru framkvæmdar með ingenolmebutat hlaupi.

Flöguþekjukrabbamein á meðferðarsvæði var ekki tilkynnt hjá neinum sjúklingi (0 af 184 sjúklingum sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með ingenolmebutat hlaupi) í þremur framsýnum, langtíma rannsóknunum er fylgdu sjúklingum eftir í 1 ár.

Reynsla af fleiri en einni meðferðarlotu

Í tvíblindri samanburðarrannsókn með burðarefni fengu 450 sjúklingar með 4-8 geislunarhyrningar (actinic keratosis) á 25 cm² meðferðarsvæði í andliti eða hársverði allt að tvær meðferðarlotur með Picato 150 míkróg/g. Þeim sjúklingum sem ekki fengu algera hreinsun af allri geislunarhyrningu eftir fyrstu meðferðarlotu á 8 vikum var slembiraðað í aðra meðferðarlotu með Picato eða burðarefni. Sjúklingar sem fengu algera hreinsun eftir fyrstu meðferðarlotu voru skoðaðir eftir 26 og 44 vikur og þeim sjúklingum sem höfðu fengið bakslag á meðferðarsvæðinu var slembiraðað í aðra meðferðarlotu. Hjá öllum sjúklingum var verkun metin 8 vikum eftir slembiröðun. Í fyrstu meðferðarlotunni, sem var ekki blinduð, var tíðni algerrar hreinsunar 62% (277/450). Niðurstöður annarrar meðferðarlotu, sem var slembiröðuð og blind, eru í töflu 6.

Tafla 6 Alger hreinsun ^a á meðferðarsvæðinu 8 vikum eftir slembiröðun og eftir 12 mánuði				
	Prálát geislunarhyrning á meðferðarsvæði ^c		Bakslag á meðferðarsvæði ^d	
	Picato 150 mcg/g hlaup (n= 92)	Burðarefni (n=49)	Picato 150 mcg/g hlaup (n=42)	Burðarefni (n=20)

8 vikur eftir slembiröðun	47% (43) (p=0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^b)	25% (5)
Eftir 12 mánuði	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)

^a Tíðni algerrar hreinsunar er skilgreind sem hlutfall sjúklinga með enga (núll) klínískt sjáanlega geislunarhyrningu á meðferðarsvæðinu.
^b Cochran-Mantel-Haenszel próf á Picato hlaupi 150 mcg/g samanborið við burðarefni, leiðrétt fyrir staðsetningu á líkamanum (andlit/hársvörður) og landi.
^c Sjúklingar þar sem fyrsta meðferðarlota leiddi ekki til algerrar hreinsunar allrar geislunarhyrningar á meðferðarsvæðinu.
^d Sjúklingar þar sem fyrsta meðferðarlota leiddi til algerrar hreinsunar og sem fengu bakslag á meðferðarsvæðinu eftir annaðhvort 26 eða 44 vikur.

Geislunarhyrning í andliti og hársverði, lotunotkun eftir kuldameðferð

Í tvíarma rannsókn var 329 fullorðnum sjúklingum með geislunarhyrningu í andliti og hársverði slembiraðað í meðferð með Picato hlaupi 150 míkrog/g eða burðarefni í 3 vikur eftir kuldameðferð allra sjáanlegra vefjaskemmda á meðferðarsvæðinu. Sjúklingar sem teknir voru í rannsóknina höfðu 4 til 8 klínískt einkennandi, sjáanlega, aðskilda geislunarhyrningu, bæði án ofvaxtar (non-hypertrophic) og án ofþykkunar (non-hyperkeratotic) á samlægu 25 cm² meðferðarsvæði.

Ellefu vikum eftir grunnlínu, sem er 8 vikur eftir Picato hlaup eða burðarefni, var hlutfall algerrar hreinsunar 61% hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá Picato hlaup og 49% hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá burðarefni. Eftir 12 mánuði var hlutfallið 31% og 19% í sömu röð. Hlutfall minnkunar í fjölda geislunarhyrninga í Picato hópnum var 83% eftir 11 vikur og 57% eftir 12 mánuði en í burðarefnishópnum var hún 78% eftir 11 vikur og 42% eftir 12 mánuði. Meðalfjöldi geislunarhyrningar í Picato hópnum var 5,7 við grunnlínu, 0,8 eftir 11 vikur og 0,9 eftir 12 mánuði, samanborið við 5,8, 1,0 og 1,2 í burðarefnishópnum við sömu tímamörk.

Niðurstöður öryggis í rannsókninni voru sambærilegar við öryggisþætti Picato 150 míkrog/g hlaups sem einslyfjameðferð.

Reynsla af meðhöndlun á stærra svæði

Í tvíblindri, burðarefnisstýrðri rannsókn sem gerð var til að meta altæka útsetningu, var Picato 500 míkrog/g, úr 4 túpum borið á 100 cm² samfelld meðferðarsvæði í 2 daga samfleytt. Niðurstöðurnar gáfu til kynna að ekkert frásog í blóðrás ætti sér stað.

Picato 500 míkrog/g þoldist vel þegar það var borið á samfelld meðferðarsvæði sem nam 100 cm² á bol og útlimum.

Í tvíblindri burðarefnisstýrðri rannsókn hjá sjúklingum með geislunarhyrningu á bók og útlimum var rannsóknarlyfi á gelformi sem innihélt ingenolmebutat 600 míkrog/g borið á 250 cm² húðsvæði einu sinni á dag í 2, 3 eða 4 daga. Í rannsókninni var stór hluti sjúklinga með verulegar sólarskemmdir. Hjá 12 af 163 einstaklingum sem fengu meðferð með rannsóknarlyfinu ingenolmebutati var greint frá 16 tilvikum húðæxlis á meðferðarsvæðinu (1 tilvik flöguþekjukrabbameins, 1 tilvik Bowen sjúkdóms og 14 tilvik hyrnifrumuæxlis, eftir miðstýrða meinafræðilega skoðun) miðað við 0/61 í hópnum sem fékk burðarefni.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Picato hjá öllum undirhópum barna við geislunarhyrningu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Aldraðir

Af 1165 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Picato í klínískum rannsóknum á geislunarhyrningu sem framkvæmdar voru með ingenolmebutat hlaupi, voru 656 sjúklingar (56%) 65 ára og eldri, á meðan 241 sjúklingur (21%) var 75 ára gamall og eldri. Enginn munur á öryggi eða verkun kom fram í samanburði á milli yngri og eldri sjúklinga.

5.2 Lyfjahvörf

Almenn lyfjahvarfafræðileg einkenni ingenolmebutats og umbrotsefna þess hafa ekki verið rannsökuð hjá mönnum vegna þess að ekki er til staðar mælanlegt magn lyfsins í blóði eftir að lyfið hefur verið borið á húð.

Frásög

Ekkert frásög í blóðrás mældist við eða fyrir ofan lægri greiningarmörk (0,1 ng/ml) þegar Picato 500 míkrog/g úr 4 túpum var borið á svæði sem nam 100 cm² á framhandlegg sjúklinga með geislunarhyrningu einu sinni á dag í 2 daga samfleytt.

Niðurstöður *in vitro* rannsóknar leiddu í ljós að ingenolmebutat hamlar ekki né framkallar viðbrögð hjá ísóformum cytókróms P450 í mönnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Öryggisrannsóknir aðrar en klínískar sýna að notkun ingenolmebutat kláups á húð þolist vel með möguleika á hvers kyns húðertingu sem gengur til baka og óverulegri hættu á kerfisbundnum eiturhrifum samkvæmt ráðlögðum notkunarskilyrðum.

Ingenolmebutat hafði ekki áhrif á fósturþroska hjá rottum við IV skammta allt að 5 míkrog/kg/dag (30 míkrog/m²/dag). Ekki komu fram nein meiriháttar frávik hjá kaninum. Minniháttar frávik komu fram hjá fósturum meðhöndlaðra kvendýra sem fengu skammtastærð 1 míkrog/kg/dag (12 míkrog/m²/dag).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Isóprópýl alkóhól
Hýdroxyetýlsellulósi
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Bensýl alkóhól
Eimað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).
Farga skal túpum þegar þær hafa verið opnaðar.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lagskiptar túpur með stökum skammti, innri einangrun úr þéttu pólýethýlen (HDPE) og áli sem hindrandi lag. Lok úr HDPE.

Picato 150 míkrog/g hlaup er fánlegt í pakkingu sem inniheldur 3 túpur þar sem hver túpa inniheldur 0,47 g af hlaupi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/796/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2012.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. júlí 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Picato 500 míkrogrömm/gramm hlaup

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert gramm af hlaupi inniheldur 500 míkrog af ingenolmebutati. Hver túpa inniheldur 235 míkrog af ingenolmebutat í 0,47 g af hlaupi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hlaup.

Tært litlaust hlaup.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Picato er ætlað til meðferðar á húð við geislunarhyrningu (actinic keratosis) án ofþykkunar hornhúðar (nonhyperkeratotic) og ofvaxtar (nonhypertrophic).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Geislunarhyrning á bol og útlimum hjá fullorðnum

Eina túpu af Picato 500 míkrog/g hlaupi (hver túpa inniheldur 235 míkrog af ingenolmebutat) skal bera einu sinni á dag á meðferðarsvæðið í 2 daga samfleytt.

Hámarks læknaði árangur meðferðarinnar má sjá og meta u.þ.b. 8 vikum eftir meðferð.

Hægt er að gefa endurtekna meðferðarlothu með Picato ef ófullnægjandi svörun kemur fram í eftirfylgni og skoðun eftir 8 vikur eða ef sár sem eru horfin í þessari skoðun koma aftur fram í síðari skoðunum.

Börn

Notkun Picato á ekki við hjá börnum.

Aldraðir

Ekki þarf að stilla lyfjaskammtinn (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með veiklað ónæmiskerfi

Klínískar upplýsingar um meðferð hjá sjúklingum sem eru með veiklað ónæmiskerfi eru ekki tiltækar, en ekki er reiknað með altækri áhættu þar sem ingenolmebutat frásogast ekki í blóðrás.

Lyfjagjöf

Innihald einnar túpu nær yfir meðferðarsvæði sem er u.þ.b. 25 cm² (þ.e. 5 cm x 5 cm). Túpan er einungis ætluð til stakrar notkunar og skal fargað eftir notkun (sjá kafla 6.6).

Hlaupi úr túpu skal þrýsta á fingurgóm og dreifa jafnt yfir allt meðferðarsvæðið. Síðan skal leyfa hlaupinu að þorna í 15 mínútur. Innihald einnar túpu skal nota fyrir eitt meðferðarsvæði sem nemur 25 cm².

Hver túpa er einungis ætluð til stakrar notkunar.

Fyrir meðhöndlun á hálsi:

Ef meira en helmingur meðferðarsvæðisins er staðsettur á efri hluta hálsins, skal nota þá skammtastærð af Picato 150 míkrog/g hlaupi sem ætluð er fyrir andlit og hársvörð. Ef meira en helmingur meðferðar-svæðisins er staðsettur á lægri hluta hálsins, skal nota þá skammtastærð af Picato 500 míkrog/g hlaupi sem er ætluð fyrir bol og útlími.

Ef svæði á andliti eða hársverði og annað svæði á búk eða útlímum eru meðhöndluð samhliða skal ráðleggja sjúklingum að vera vissir um að þeir noti viðeigandi styrkleika. Gæta skal þess að bera ekki Picato 500 míkrog/g hlaupið á andlit eða hársvörð þar sem það gæti leitt til hærríðni staðbundinna viðbragða í húð.

Leiðbeina skal sjúklingum að þvo hendur sínar með sápu og vatni strax eftir að hafa borið Picato á húð og á milli staðbundinna lyfjagjafa ef tvö mismunandi svæði þafnast mismunandi styrkleika. Ef verið er að meðhöndla hendurnar skal einungis þvo þann fingurgóm sem bar hlaupið á. Forðast skal að þvo eða snerta meðferðarsvæðið í 6 klst. eftir að Picato hefur verið borið á húð. Eftir það má skola meðferðarsvæðið með mildri sápu og vatni.

Picato skal borið á húð strax eftir það/sturtu eða innan 2 klst. fyrir svefn.

Ekki má hylja meðferðarsvæðið með loftþéttum saraumbúðum eftir að Picato hefur verið borið á.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Útsetning á augu

Snerting við augu getur valdið tárubólgu af völdum efna og bruna í hornhimnu. Sjúklingar skulu þvo hendur vandlega eftir að hlaupið hefur verið borið á og eftir snertingu við meðferðarsvæðið til að varast að hlaupið berist í augun í ógáti. Ef útsetning á sér stað fyrir slysn, skal skola augun strax með miklu vatni og sjúklingurinn skal leita læknis umsvifalaust. Reikna má með að augneinkenni eins og sársauki í augum, bjúgur á augnlokum og bjúgur í kringum augu komi fram eftir útsetningu fyrir Picato sem á sér stað fyrir slysn (sjá kafla 4.8).

Inntaka

Ekki má taka Picato inn. Ef inntaka á sér stað fyrir slysn skal sjúklingurinn drekka mikið af vatni og leita læknis.

Almennt

Ekki er mælt með því að Picato sé borið á húð fyrr en húðin hefur jafnað sig eftir meðferð með öðrum lyfjum eða eftir skurðaðgerð. Ekki skal bera Picato á opin sár eða skaddaða húð þar sem ysta lag húðarinnar er hugsanlega rofið.

Picato skal ekki notað nálægt augum eða innan í nösum, né heldur inni í eyrum eða á varir.

Staðbundin svörun í húð

Reikna má með staðbundinni svörun í húð svo sem húðroða, flögnun og hrúðurmyndun eftir að Picato er borið á húð (sjá kafla 4.8). Staðbundin svörun í húð er tímabundin og á sér yfirleitt stað innan eins dags frá upphafi meðferðar og nær hámarki allt að 1 viku eftir að meðferð lýkur. Staðbundin svörun í húð lagast venjulega innan 2 vikna frá upphafi meðferðar á svæðum á andliti og í hársverði og innan 4 vikna frá upphafi meðferðar á svæðum á bol eða útlimum. Ekki er hægt að meta virkni meðferðar nægilega vel fyrir en staðbundin svörun á húð hefur lagast.

Útsetning vegna sólarljóss

Gerðar hafa verið rannsóknir til að meta áhrif útfjólublárrar geislunar á húðina eftir staka eða ítrekaða notkun ingenolmebutat hlaups 100 míkróg/g. Ekki sáust merki um að ingenolmebutat hlaup kynni að valda ertingu eða ofnæmisviðbrögðum af völdum sólarljóss. Hins vegar, vegna eðlis sjúkdómsins, skal forðast eða lágmarka útsetningu fyrir sólarljósi (þar með talið sólarlampar og ljósabekkir).

Hyrnifrumuæxli, grunnfrumukrabbamein, Bowen sjúkdómur, flöguþekjukrabbamein

Í klínískri rannsókn eftir veitingu markaðsleyfis og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hyrnifrumuæxli, grunnfrumukrabbameini, Bowen sjúkdómi, flöguþekjukrabbameini á meðferðarsvæðinu og var tími að myndun á bilinu vikur til mánuðir eftir notkun ingenolmebutat hlaups (sjá kafla 5.1). Ingenolmebutat skal nota með varúð hjá sjúklingum með sögu um krabbamein í húð. Heilbrigðisstarfsmenn skulu ráðleggja sjúklingum að vera á verði gagnvart vefjaskemmdum sem myndast innan meðferðarsvæðisins og hafa þegar í stað samband við lækni ef slíkt kemur fram.

Meðferð á geislunarhyrningu

Taka skal vefjasýni af vefskemmdum sem eru ódæmigerðar fyrir geislunarhyrningu eða sem vekja grun um illkynja vöxt, til að ákvarða rétta meðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar. Milliverkanir við lyf með altækt frásog eru taldar ólíklegar þar sem Picato frásogast ekki altækt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ingenolmebutats hjá konum á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt væga eiturvekun á fóstur (sjá kafla 5.3). Áhætta fyrir menn vegna meðferðar á húð með ingenolmebutati er talin óveruleg þar sem Picato frásogast ekki. Til öryggis ætti að forðast notkun Picato á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti vegna þess að Picato frásogast ekki. Móður með barn á brjósti skal leiðbeint um að forðast skuli líkamlega snertingu milli barnsins og meðferðarsvæðisins í 6 klst. eftir að Picato hefur verið borið á.

Frjósemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á áhrifum ingenolmebutats á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Picato hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið eru staðbundin svörun í húð, þar með talið hörundsroði, flögnun, hrúðurmyndun, bólga, bólur/graftarbólur og fleiður/sáramyndun á stöðum sem meðhöndlaðir hafa verið með ingenolmebutat hlaupi, sjá töflu 1 um MedDRA hugtök. Eftir notkun

ingenolmebutats upplifðu flestir sjúklingar (>95%) ein eða fleiri viðbrögð í húð. Sýking á meðferðarsvæði hefur verið tilkynnt við meðhöndlun á andliti og hársverði.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Tafla 1 sýnir útsetningu fyrir Picato 150 míkróg/g eða 500 míkróg/g hjá 499 sjúklingum með geislunarhyrningu sem voru meðhöndlaðir í fjórum burðarefnisstýrðum 3. stigs rannsóknum sem náðu til alls 1.002 sjúklinga og ná til tilkynninga eftir markaðssetningu. Sjúklingar fengu meðferð á húð (25 cm² svæði) með Picato í styrkleika 150 míkróg/g eða 500 míkróg/g eða burðarefni einu sinni á dag í 3 eða 2 daga samfleytt.

Taflan hér að neðan sýnir aukaverkanir skv líffæraflokki MedDRA kerfisins og líkamlega staðsetningu aukaverkana.

Tíðni aukaverkana hefur verið ákvörðuð samkvæmt eftirfarandi flokkun:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir skv líffæraflokki MedDRA kerfisins		
	Tíðni	
Líffæraflokkur	Andlit og hársvörður	Bolur og útlimir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Graftarbólur á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Sýking á meðferðarsvæði	Algengar	
Ónæmiskerfi		
Ofnæmi (þ.m.t. ofnæmisbjúgur)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Taugakerfi		
Höfuðverkur	Algengar	
Augu*		
Bjúgur á augnlokum	Algengar	
Bjúgur í kringum augu	Algengar	
Tárubólga af völdum eina, bruni í hornhimnu **	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Sársauki í augum	Sjaldgæfar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Fleiður á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Bólur á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Bólga á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Húðflögnun á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Hrúður á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Hörundsroði á meðferðarsvæði	Mjög algengar	Mjög algengar
Sársauki á meðferðarsvæði***	Mjög algengar	Algengar
Kláði á meðferðarsvæði	Algengar	Algengar
Ertling á meðferðarsvæði	Algengar	Algengar
Útferð á meðferðarsvæði	Sjaldgæfar	

Náladofi á meðferðarsvæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Sár á meðferðarsvæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Litabreytingar á meðferðarsvæði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hiti á meðferðarsvæði		Sjaldgæfar
Örmyndun á meðferðarsvæði	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar

*: Bólga á meðferðarsvæði á andliti eða í hársverði getur sigið niður á augnsvæðið

** : Útsetning á augu fyrir slysi: Greint hefur verið frá tárubólgu af völdum efna og bruna í hornhimnu í tengslum við útsetningu á augu fyrir slysi eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.2 og 4.4 um hvernig varast eigi útsetningu á augu)

***: Þar með talinn sviði á meðferðarsvæði.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Staðbundin svörun í húð sem átti sér stað með tíðni >1% á bæði „andliti/í hársverði“ og á „bol/á útlimum“, var eftirfarandi: hörundsroði á meðferðarsvæði (94% og 92%), húðflögnun á meðferðarsvæði (85% og 90%), hrúður á meðferðarsvæði (80% og 74%), bólga á meðferðarsvæði (79% og 64%), blöðrur á meðferðarsvæði (13% og 20%), grafrarbólur á meðferðarsvæði (43% og 23%) og fleiður á meðferðarsvæði (31% og 25%).

Alvarleg staðbundin svörun í húð átti sér stað með tíðni 29% á andliti og í hársverði og með tíðni 17% á bol og útlimum. Alvarleg staðbundin svörun í húð átti sér stað með tíðni sem nam >1% bæði í „andliti og hársverði“ annars vegar og á „bol og útlimum“ hins vegar: hörundsroði á meðferðarsvæði (24% og 15%), húðflögnun á meðferðarsvæði (9% og 8%), hrúður á meðferðarsvæði (6% og 4%), bólga á meðferðarsvæði (5% og 3%), og grafrarbólur á meðferðarsvæði (5% og 1%).

Eftirfylgni til langs tíma

Alls var 198 sjúklingum sem voru orðnir einkennalausir á 57. degi (184 meðhöndlaðir með Picato og 14 meðhöndlaðir með burðarefni), fylgt eftir í aðra 12 mánuði. Í annarri rannsókn var 329 sjúklingum, sem upphaflega fengu kuldameðferð í andlit/hársverð, slembiraðað eftir þrjár vikur og voru þá meðhöndlaðir annaðhvort með Picato 150 míkróg/g (n=158) eða burðarefni (n=150) í 3 daga á sama svæði. Fylgst var með 149 sjúklingum í Picato hópnum og 140 í burðarefnishópnum í 12 mánuði. Í síðari rannsókn voru 450 sjúklingar upphaflega meðhöndlaðir með Picato 150 míkróg/g og úr þeim hóp var 134 sjúklingum slembiraðað og fengu þá aðra meðferð með Picato 150 míkróg/g og fylgst var með sjúklingunum í allt að 12 mánuði eftir fyrstu meðferðina.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun með Picato getur valdið aukinni tíðni staðbundinna viðbragða í húð. Meðferð við ofskömmun skal felast í meðhöndlun á klínískum einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sýklalyf við húðsjúkdómum, önnur sýklalyf (chemotherapeutica). ATC-flokkur: D06BX02.

Verkunarháttur

Verkunarháttur ingenolmebutats þegar það er notað við geislunarhyrningu er ekki enn að fullu þekktur. *In vivo* og *in vitro* líkön hafa sýnt tvískiptan verkunarhátt ingenolmebutats: 1) stuðlar að frumudauða á meðferðarsvæðum og 2) kallar fram bólgusvörun sem einkennist af staðbundinni myndun bólguhvetjandi frumuboða (cytokines) og efnatoga (chemokines) og íferð ónæmisfruma.

Lyfhrif

Niðurstöður úr tveimur klínískum rannsóknum á líffræðilegum áhrifum ingenolmebutats hafa sýnt að staðbundin notkun kremsins leiddi til dreps í húðþekju og öflugu bólguviðbragði í bæði húðþekju og yfirleðri hinnar meðhöndluðu húðar, aðallega var um að ræða innkomu T-frumna, daufkyrninga og átfrumna. Drep í leðurhúð kom sjaldan fram.

Genatjáningarnið úr vefjasýnum af meðhöndluðum svæðum gefa til kynna bólguviðbragð og sáraviðbragð, sem er í samræmi við vefjafræðilegt mat.

Ytri skoðun á húð sem hlotið hafði meðferð með því að nota samdepla endurkastandi smásjá (reflectance confocal microscopy), hefur leitt í ljós að breytingar á húð sem voru framkallaðar af ingenolmebutati gátu gengið til baka, og sýndu nánast allar færíbreytur eðlilegt ástand húðar 57 dögum eftir meðferð, og er sú niðurstaða einnig studd af klínískum niðurstöðum og niðurstöðum dýrarannsókna.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Picato 150 míkrog/g, sem var borið á andlit eða í hársvörð í 3 daga samfleytt, var rannsökuð í tveimur, tvíblindum, burðarefnisstýrðum, klínískum rannsóknum sem náðu til 547 fullorðinna sjúklinga. Á sama hátt var verkun og öryggi Picato 500 míkrog/g, sem var borið á bol og útlimi í 2 daga samfleytt, rannsökuð í tveimur, tvíblindum, burðarefnisstýrðum, klínískum rannsóknum sem náðu til 458 fullorðinna sjúklinga. Sjúklingar héldu áfram þátttöku í rannsóknunum á 8 vikna eftirfylgnitímabili þar sem þeir komu aftur í klíníska skoðun og öryggisvöktun. Verkun, mæld sem hlutfall fullkomins bata og bata að hluta, og að auki sem miðgildi prósentuminnkunar, var metin á 57. degi (sjá tafla 2).

Sjúklingar höfðu 4 til 8 klínískt dæmigerðar, sýnilegar, afmarkaðar, án ofþykkunar hornhúðar eða ofvaxtar, vefjaskemmdir vegna geislunarhyrningar innan samliggjandi 25 cm² meðferðarsvæða á andliti, í hársverði eða á bol eða útlimum. Á hverjum ákvörðuðum skammtadegi, var rannsóknarhlaupið borið á allt meðferðarsvæðið.

Þátttökuheldni var há, þar sem 98% sjúklinganna luku þessum rannsóknum.

Sjúklingar sem rannsakaðir voru, voru 34 til 89 ára gamlir (meðalaldur 64 og 66 ár, fyrir hina tvo mismunandi styrkleikahópa) og 94% voru með húðgerð I, II eða III skv Fitzpatrick.

Á degi 57 höfðu sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með Picato, herra hlutfall fullkomins bata eða bata að hluta heldur en sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með hlaupi með burðarefni ($p < 0,001$). Miðgildis prósentuminnkun vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar var herra í þeim hópi sem var meðhöndlaður með ingenolmebutati samanborið við burðarefnishópinn (sjá töflu 2).

Tafla 2 Hlutfall sjúklinga sem náðu fullkomnum bata eða bata að hluta og miðgildi prósentuhlutfalls (%) minnkunar vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar

	Andlit og hársvörður		Bolur og útlimir	
	Picato 150 míkrog/g (n=277)	Burðarefni (n=270)	Picato 500 míkrog/g (n=226)	Burðarefni (n=232)
Hlutfall fullkomins bata ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Hlutfall bata að hluta ^b ($\geq 75\%$)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Miðgildi % minnkun ^c	83%	0%	75%	0%

^a Hlutfall fullkomins bata var skilgreint sem það hlutfall sjúklinga sem er með engar (núll) klínískt sýnilegar vefjaskemmdir vegna geislunarhyrningar á meðferðarsvæðinu.

^b Hlutfall bata að hluta var skilgreint sem það hlutfall sjúklinga þar sem 75% eða meira af *upphaflegum* vefjaskemmdum vegna geislunarhyrningar höfðu læknað.
^c Miðgildis prósentu (%) minnkun vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar samanborið við *upphaf* rannsóknar (baseline).
^d $p < 0,001$; samanborið við burðarefni með aðfallsgreiningu þar sem unnið var með meðferð, rannsókn og líkamlega staðsetningu.

Verkun lyfsins var mismunandi eftir því hvar kremið var borið á líkamann. Fyrir hvert meðferðarsvæði var hlutfall fullkomins bata og bata hærra hjá þeim hópi sem var meðhöndlaður með ingenolmebutati samanborið við burðarefnishópinn (sjá töflur 3 og 4).

Tafla 3 Fjöldi og hlutfall sjúklinga (95% bati) sem náðu fullkomnum bata eða bata að hluta á 57 degi þar sem lyfið var borið á andlit og í hársvörð

	Fullkominn bati		Bati að hluta ($\geq 75\%$)	
	Picato 150 míkrog/g (n=277)	Burðarefni (n=270)	Picato 150 míkrog/g (n=277)	Burðarefni (n=270)
Andlit	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Hársvörður	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tafla 4 Fjöldi og hlutfall sjúklinga (95% bati) sem náðu fullkomnum bata eða bata að hluta á 57 degi þar sem lyfið var borið á andlit og í hársvörð

	Fullkominn bati		Bati að hluta ($\geq 75\%$)	
	Picato 500 míkrog/g (n=226)	Burðarefni (n=232)	Picato 500 míkrog/g (n=226)	Burðarefni (n=232)
Handleggur	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Handarbak	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Brjóstkassi	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Annað ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aAnnað innifelur axlir, bak, fótleggi.

Öryggi meðferðar með Picato 150 míkrog/g í 3 daga eða Picato 500 míkrog/g meðferðar í 2 daga var metið allt að degi 57, meirihluti tilkynnta aukaverkana og staðbundinna viðbragða á húð voru vægar eða meðalvægar og löguðust allar án eftirkasta.

Tölfræðilega marktækur mismunur á niðurstöðum sjúklinga kom fram og voru niðurstöður marktækt jákvæðari hjá þeim sjúklingum sem fengu Picato samanborið við þá sem fengu hlaup með burðarefni. Hærri meðalskor fyrir ánægju sjúklinga, sem gáfu til kynna hærra stig almennrar ánægju, sáust í ingenolmebutat hópnum samanborið við burðarefnishópinn ($p < 0,001$) samkvæmt Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM).

Virgni til langs tíma

Þrjár framsýnar, langtíma eftirfylgnisrannsóknir í 1 ár voru gerðar til að meta viðvarandi virkni með því að athuga endurkomu vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar á meðferðarsvæði, og öryggi hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með Picato. Ein rannsóknin náði til sjúklinga sem höfðu verið

meðhöndlaðir með Picato 150 míkróg/g í andlit eða hársvörð í 3 daga og tvær rannsóknir náðu til sjúklinga sem höfðu verið meðhöndlaðir með Picato 500 míkróg/g á bol og útlími í 2 daga. Einungis þeir sjúklingar sem höfðu náð fullum bata á meðferðarsvæði við lok 3. stigs rannsóknarinnar (dagur 57) voru teknir með í langtíma eftirfylgni. Sjúklingum var fylgt eftir með 3 mánaða millibili í 12 mánuði (sjá töflu 5).

Tafla 5 Hlutfall endurkomu vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar		
	Picato 150 míkróg/g hlaup Andlit og hársvörður (n=108)	Picato 500 míkróg/g hlaup Bolur og útlímir (n=76^c)
Hlutfall endurkomu einkenna eftir 12 mánuði KM mat (95% CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Hlutfall endurkomu vefjaskemmda ^b 12 mánuðir Meðaltal (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
^a Endurkomuhlutfallið er byggt á Kaplan-Meier (KM) mati við rannsóknardagsetningu heimsóknar og er skilgreint sem prósentuhlutfall (95% CI). Endurkoma var skilgreind sem allar auðkennanlegar vefjaskemmdir vegna geislunarhyrningar á svæði sem hafði áður verið meðhöndlað hjá sjúklingum sem höfðu verið alveg einkennalausir á 57 degi á fyrri 3. stigs rannsóknnum. ^b Endurkoma vefjaskemmda fyrir sérhvern sjúkling var skilgreind sem hlutfall vefjaskemmda vegna geislunarhyrningar eftir 12 mánuði samanborið við fjölda vefjaskemmda við <i>upphaf</i> rannsóknar í fyrri 3. stigs rannsóknnum. ^c Af þessum höfðu 38 sjúklingar verið meðhöndlaðir áður í burðarefnissýrðri 3. stigs rannsókn og 38 sjúklingar voru áður meðhöndlaðir í opinni 3. stigs rannsókn.		

Hætta á flöguþekjukrabbameini

Við lok rannsóknarinnar (dagur 57), var það hlutfall flöguþekjukrabbameins (SCC) sem tilkynnt hafði verið á meðferðarsvæði, sambærilegt hjá sjúklingum sem höfðu hlotið meðhöndlun með ingenolmebutat hlaupi (0,3%, 3 af 1165 sjúklingum) og hjá sjúklingum sem höfðu hlotið meðhöndlun með burðarefni (0,3%, 2 af 632 sjúklingum) í klínískum rannsóknnum á geislunarhyrningu sem voru framkvæmdar með ingenolmebutat hlaupi.

Flöguþekjukrabbamein á meðferðarsvæði var ekki tilkynnt hjá neinum sjúklingi (0 af 184 sjúklingum sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með ingenolmebutat hlaupi) í þremur framsýnum, langtíma rannsóknnum er fylgdu sjúklingum eftir í 1 ár.

Reynsla af fleiri en einni meðferðarlotu

Í tvíblindri samanburðarrannsókn með burðarefni fengu 450 sjúklingar með 4-8 geislunarhyrningar (actinic keratosis) á 25 cm² meðferðarsvæði í andliti eða hársverði allt að tvær meðferðarlotur með Picato 150 míkróg/g. Þeim sjúklingum sem ekki fengu algera hreinsun af allri geislunarhyrningu eftir fyrstu meðferðarlotu á 8 vikum var slembiraðað í aðra meðferðarlotu með Picato eða burðarefni. Sjúklingar sem fengu algera hreinsun eftir fyrstu meðferðarlotu voru skoðaðir eftir 26 og 44 vikur og þeim sjúklingum sem höfðu fengið bakslag á meðferðarsvæðinu var slembiraðað í aðra meðferðarlotu. Hjá öllum sjúklingum var verkun metin 8 vikum eftir slembiröðun. Í fyrstu meðferðarlotunni, sem var ekki blind, var tíðni algerrar hreinsunar 62% (277/450). Niðurstöður annarrar meðferðarlotu, sem var slembiröðuð og blind, eru í töflu 6.

Tafla 6 Alger hreinsun^a á meðferðarsvæðinu 8 vikum eftir slembiröðun og eftir 12 mánuði				
	Prálát geislunarhyrning á meðferðarsvæði^c		Bakslag á meðferðarsvæði^d	
	Picato 150 mcg/g hlaup (n= 92)	Burðarefni (n=49)	Picato 150 mcg/g hlaup (n=42)	Burðarefni (n=20)

8 vikur eftir slembiröðun	47% (43) (p=0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^b)	25% (5)
Eftir 12 mánuði	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)

^a Tíðni algerrar hreinsunar er skilgreind sem hlutfall sjúklinga með enga (núll) klínískt sjáanlega geislunarhyrningu á meðferðarsvæðinu.
^b Cochran-Mantel-Haenszel próf á Picato hlaupi 150 mcg/g samanborið við burðarefni, leiðrétt fyrir staðsetningu á líkamanum (andlit/hársvörður) og landi.
^c Sjúklingar þar sem fyrsta meðferðarlota leiddi ekki til algerrar hreinsunar allrar geislunarhyrningar á meðferðarsvæðinu.
^d Sjúklingar þar sem fyrsta meðferðarlota leiddi til algerrar hreinsunar og sem fengu bakslag á meðferðarsvæðinu eftir annaðhvort 26 eða 44 vikur.

Geislunarhyrning í andliti og hársverði, lotunotkun eftir kuldameðferð

Í tvíarma rannsókn var 329 fullorðnum sjúklingum með geislunarhyrningu í andliti og hársverði slembiraðað í meðferð með Picato hlaupi 150 míkrog/g eða burðarefni í 3 vikur eftir kuldameðferð allra sjáanlegra vefjaskemmda á meðferðarsvæðinu. Sjúklingar sem teknir voru í rannsóknina höfðu 4 til 8 klínískt einkennandi, sjáanlega, aðskilda geislunarhyrningu, bæði án ofvaxtar (non-hypertrophic) og án ofþykkunar (non-hyperkeratotic) á samlægu 25 cm² meðferðarsvæði.

Ellefu vikum eftir grunnlínu, sem er 8 vikur eftir Picato hlaup eða burðarefni, var hlutfall algerrar hreinsunar 61% hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá Picato hlaup og 49% hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá burðarefni. Eftir 12 mánuði var hlutfallið 31% og 19% í sömu röð. Hlutfall minnkunar í fjölda geislunarhyrninga í Picato hópnum var 83% eftir 11 vikur og 57% eftir 12 mánuði en í burðarefnishópnum var hún 78% eftir 11 vikur og 42% eftir 12 mánuði. Meðalfjöldi geislunarhyrningar í Picato hópnum var 5,7 við grunnlínu, 0,8 eftir 11 vikur og 0,9 eftir 12 mánuði, samanborið við 5,8, 1,0 og 1,2 í burðarefnishópnum við sömu tímamörk.

Niðurstöður öryggis í rannsókninni voru sambærilegar við öryggisþætti Picato 150 míkrog/g hlaups sem einslyfjameðferð.

Reynsla af meðhöndlun á stærra svæði

Í tvíblindri, burðarefnisstýrðri rannsókn sem gerð var til að meta altæka útsetningu, var Picato 500 míkrog/g, úr 4 túpum borið á 100 cm² samfellt meðferðarsvæði í 2 daga samfleytt. Niðurstöðurnar gáfu til kynna að ekkert frásog í blóðrás ætti sér stað.

Picato 500 míkrog/g þoldist vel þegar það var borið á samfellt meðferðarsvæði sem nam 100 cm² á bol og útlimum.

Í tvíblindri burðarefnisstýrðri rannsókn hjá sjúklingum með geislunarhyrningu á bók og útlimum var rannsóknarlyfi á gelformi sem innihélt ingenolmebutat 600 míkrog/g borið á 250 cm² húðsvæði einu sinni á dag í 2, 3 eða 4 daga. Í rannsókninni var stór hluti sjúklinga með verulegar sólarskemmdir. Hjá 12 af 163 einstaklingum sem fengu meðferð með rannsóknarlyfinu ingenolmebutati var greint frá 16 tilvikum húðæxlis á meðferðarsvæðinu (1 tilvik flöguþekjukrabbameins, 1 tilvik Bowen sjúkdóms og 14 tilvik hyrnifrumuæxlis, eftir miðstýrða meinafræðilega skoðun) miðað við 0/61 í hópnum sem fékk burðarefni.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Picato hjá öllum undirhópum barna við geislunarhyrningu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Aldraðir

Af 1165 sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Picato í klínískum rannsóknum á geislunarhyrningu sem framkvæmdar voru með ingenolmebutat hlaupi, voru 656 sjúklingar (56%) 65 ára og eldri, á meðan 241 sjúklingur (21%) var 75 ára gamall og eldri. Enginn munur á öryggi eða verkun kom fram í samanburði á milli yngri og eldri sjúklinga.

5.2 Lyfjahvörf

Almenn lyfjahvarfafræðileg einkenni ingenolmebutats og umbrotsefna þess hafa ekki verið rannsökuð hjá mönnum vegna þess að ekki er til staðar mælanlegt magn lyfsins í blóði eftir að lyfið hefur verið borið á húð.

Frásög

Ekkert frásög í blóðrás mældist við eða fyrir ofan lægri greiningarmörk (0,1 ng/ml) þegar Picato 500 míkrog/g úr 4 túpum var borið á svæði sem nam 100 cm² á framhandlegg sjúklinga með geislunarhyrningu einu sinni á dag í 2 daga samfleytt.

Niðurstöður *in vitro* rannsóknar leiddu í ljós að ingenolmebutat hamlar ekki né framkallar viðbrögð hjá ísóformum cytókróms P450 í mönnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Öryggisrannsóknir aðrar en klínískar sýna að notkun ingenolmebutat hlaups á húð þolist vel með möguleika á hvers kyns húðertingu sem gengur til baka og óverulegri hættu á kerfisbundnum eiturhrifum samkvæmt ráðlögðum notkunarskilyrðum.

Ingenolmebutat hafði ekki áhrif á fósturþroska hjá rottum við IV skammta allt að 5 míkrog/kg/dag (30 míkrog/m²/dag). Ekki komu fram nein meiriháttar frávik hjá kaninum. Minniháttar frávik komu fram hjá fósturum meðhöndlaðra kvendýra sem fengu skammtastærð 1 míkrog/kg/dag (12 míkrog/m²/dag).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Isóprópýl alkóhól
Hýdroxýetýlsellulósi
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Bensýl alkóhól
Eimað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).
Farga skal túpum þegar þær hafa verið opnaðar.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lagskiptar túpur með stökum skammti, innri einangrun úr þéttu pólýethýlen (HDPE) og áli sem hindrandi lag. Lok úr HDPE.

Picato 500 míkrog/g hlaup er fánlegt í pakkingu sem inniheldur 2 túpur þar sem hver túpa inniheldur 0,47 g af hlaupi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/796/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. nóvember 2012.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. júlí 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMPYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 18.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- ### • Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs eftir veitingu markaðsleyfis: Til að kanna frekar nýgengi illkynja sjúkdóma í húð á meðferðarstað, einkum flöguþekjukrabbameins, skal markaðsleyfishafinn framkvæma og leggja fram niðurstöður úr slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum sem fá meðferð með ingenolmebutati, samanborið við samanburðarhóp sem fær burðarefni, með eftirfylgni í að minnsta kosti 18 mánuði. Rannsóknin skal vera á grundvelli rannsóknaráætlunar sem hefur verið samþykkt.	
Lokaskýrslu rannsóknarinnar skal leggja fram:	31. desember 2024
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að kanna tíðni á krabbameini í húð (flöguþekjukrabbamein, Bowen sjúkdómur,	

grunnfrumukrabbamein, hyrnifrumuæxli, illkynja sortumein) hjá sjúklingum með geislunarhyrningu sem fá meðferð með ingenolmebutati skal markaðsleyfishafinn framkvæma og leggja fram niðurstöður hóprannsóknar sem ber saman sjúklinga sem fengið hafa meðferð með ingenolmebutati við sjúklinga sem útsettir hafa verið fyrir öðrum meðferðum við geislunarhyrningu.

Lokaskýrslu rannsóknarinnar skal leggja fram:

31. desember
2020

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAKKNING MEÐ 150 mikrog/g HLAUPI

1. HEITI LYFS

Picato 150 míkrogrömm/g hlaup
ingenolmebutat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert gramm af hlaupi inniheldur 150 míkrogrömm af ingenolmebutat. Hver túpa inniheldur 70 míkrogrömm af ingenolmebutat í 0,47 g af hlaupi.

3. HJÁLPAEFNI

Ísóprópýl alkóhól
Hýdroxýetýlsellulósi
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Bensýl alkóhól
Eimað vatn

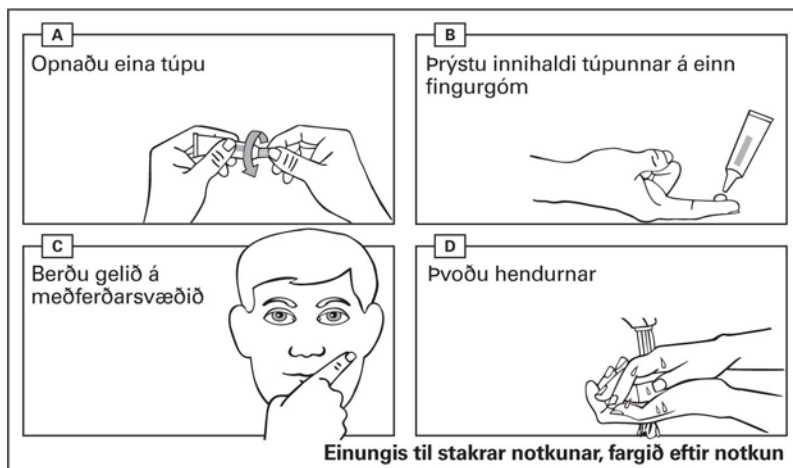
4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hlaup
3 túpur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til notkunar einu sinni
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Berist á húð

Skal prenta innan á lok pakkningarinnar:



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFJÖÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MED ÞÁRF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/796/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Picato 150 mcg/g

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}

SN: {númer}

NN: {númer}

Lyfið er ekki lengur með mákaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAKKNING SEM INNIHELDUR 500 mikrog/g HLAUP

1. HEITI LYFS

Picato 500 míkrogrömm/g hlaup
ingenolmebutat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert gramm af hlaupi inniheldur 500 míkrogrömm af ingenolmebutat. Hver túpa inniheldur 235 míkrogrömm af ingenolmebutat í 0,47 g af hlaupi.

3. HJÁLPAFENI

Isóprópýl alkóhól
Hýdroxýetýlsellulósi
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Bensýl alkóhól
Eimað vatn

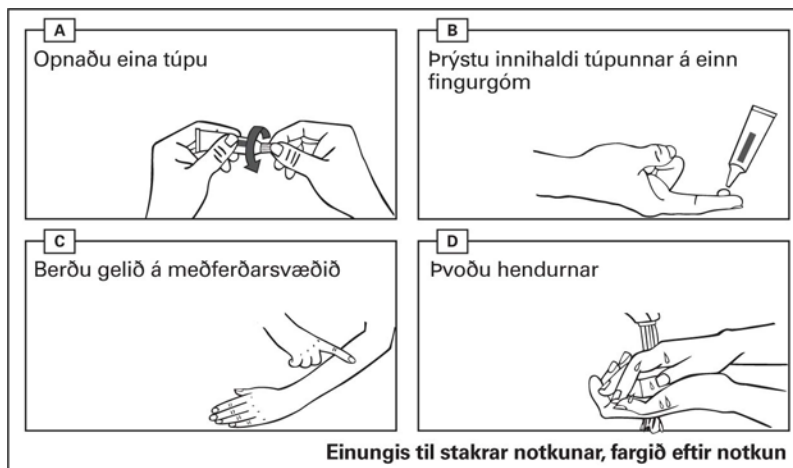
4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hlaup
2 túpur

5. AÐFERÐ VIÐ LYEJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til notkunar einu sinni
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Berist á húð

Skal prenta innan á lok pakkningarinnar:



6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MED ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/796/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Picato 500 mcg/g

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}

SN: {númer}

NN: {númer}

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TÚPA 150 mikrog/g HLAUP

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Picato 150 mikrog/g hlaup
ingenolmebutat
Berist á húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,47 g

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TÚPA 500 mikrog/g HLAUP

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Picato 500 mikrog/g hlaup
ingenolmebutat
Berist á húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM PYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,47 g

6. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Picato 150 míkrogrömm/g hlaup ingenolmebutat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Picato og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Picato
3. Hvernig nota á Picato
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Picato
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Picato og við hverju það er notað

Picato inniheldur virka efnið ingenolmebutat.

Þetta lyf er notað til staðbundinnar meðferðar (á húð) á geislunarhyrningu, sem kallast einnig sólarhyrning hjá fullorðnum. Geislunarhyrning veldur hrjúfum húðsvæðum hjá fólki sem hefur orðið fyrir of mikilli útsetningu sólarljóss á því sinni. Picato 150 míkrogrömm/gramm hlaup er notað við geislunarhyrningu í andliti og í hársverði.

2. Áður en byrjað er að nota Picato

Ekki má nota Picato

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir ingenolmebutat eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Picato er notað.

- Picato má ekki berast í augu. Þvoðu hendur vandlega eftir að hlaupið hefur verið borið á. Þvoðu hendur aftur ef þú snertir óvart svæðið sem hlaupið var borið á. Gættu þess að hlaupið berist ekki í augu frá meðferðarsvæðinu. Ef snerting af slysi á sér stað, skal fjarlægja hlaupið með því að skola svæðið með ríkulegu vatni og hafa samband við lækninn eins fljótt og unnt er.
- Ekki taka inn þetta lyf. Drekktu mikið af vatni ef inntaka lyfsins á sér stað og leitaðu læknis.
- Gættu þess að húð þín hafi jafnað sig eftir allar aðrar meðferðir og eftir skurðaðgerð áður en lyfið er notað. Ekki skal bera Picato á opin sár eða skaddaða húð.
- Þetta lyf skal ekki notað innvortis, nálægt augum eða innan í nösum, né heldur inni í eyrum né heldur á varir.
- Forðist sólarljós eins mikið og hægt er (þar með talið sólarlampa og sólarbekki).

- Vertu á verði gagnvart nýjum, rauðum og hreistruðum blettum, opnum sárum, upphleyptum eða vörtulíkum vexti á meðferðarsvæðinu. Komi slíkt fram skaltu þegar í stað leita ráða hjá læknum.
- Lyfið er ætlað til að meðhöndla eitt svæði sem er 25 cm² að stærð í þrjá daga.
- Ekki nota meira hlaup en samkvæmt ráðleggingum læknis.
- Þú skalt reikna með að fá staðbundin viðbrögð í húð eftir meðhöndlun með þessu lyfi, s.s. roða eða bólgu (sjá kafla 4). Hafðu samband við lækinn ef staðbundin viðbrögð á húð verða alvarleg.

Börn og unglingar

Geislunarhyrning kemur ekki fram hjá börnum, og lyf þetta má ekki nota handa börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Picato

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef þú hefur áður notað Picato eða önnur svipuð lyf, skaltu láta lækinn vita áður en meðferð hefst.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Þú skalt forðast notkun Picato ef þú ert þunguð.

Ef þú ert með barn á brjósti, skaltu forðast snertingu á milli barnsins og meðhöndlaða svæðisins í 6 klst. eftir að þetta lyf hefur verið borið á húð.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur engin áhrif á hæfni þína til að aka eða nota vélar.

3. Hvernig nota á Picato

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

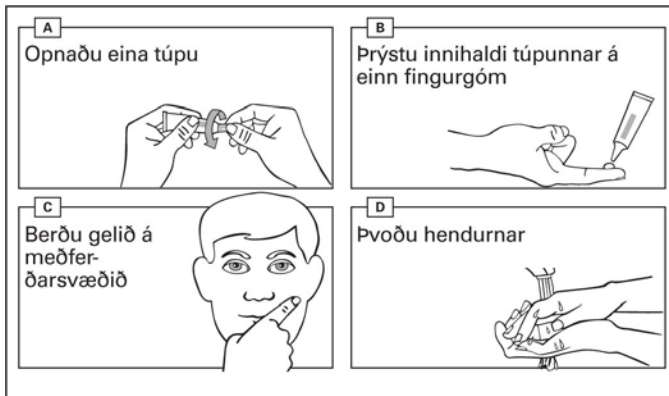
Ef þér hafa verið ávísaðir tveir mismunandi styrkleikar til að meðhöndla tvö mismunandi svæði skaltu passa að nota ávísaðan styrkleika á rétt svæði. Ekki bera 500 míkrog/g hlaupið á andlit eða í hársvörð þar sem það getur leitt til mikilla viðbragða í húð.

- Meðferð á geislunarhyrningu á andliti og í hársverði er ein túpa af Picato 150 míkroggrömm/g hlaup (inniheldur 70 míkroggrömm af ingenolmebutat) einu sinni á dag í 3 daga samfleytt.

Notkunarleiðbeiningar:

- Opnaðu nýja túpu í hvert skipti sem þú notar þetta lyf. Fjarlægðu lokið af túpunni rétt fyrir notkun.
- Kreistu hlaup úr einni túpu á fingurgóm þinn.
- Berðu innihald einnar túpu á eitt svæði sem er 25 cm² (þ.e. 5 cm x 5 cm).
- Nuddaðu hlaupinu mjúklega á meðferðarsvæðið.
- Leyfðu svæðinu að þorna í 15 mínútur. Forðastu að snerta meðferðarsvæðið í 6 klukkustundir eftir að lyfið var borið á.
- Þvoðu hendur þínar með sápu og vatni strax eftir notkun hlaupsins og einnig á milli lyfjagjafa ef þér hafa verið ávísaðir tveir mismunandi styrkleikar fyrir tvö mismunandi svæði.
- Ekki skal bera þetta lyf á strax eftir það eða minna en 2 tímum fyrir háttatíma.
- Ekki skal þvo svæðin sem hlaupið var borið á í a.m.k. 6 klukkustundir eftir að lyfið var borið á.
- Ekki snerta meðferðarsvæðið og ekki leyfa neinum öðrum eða gæludýrum að snerta meðferðarsvæðið í 6 klukkustundir eftir að hlaupið var borið á.

- Ekki hylja meðferðarsvæðið með loftþéttum eða vatnsþéttum umbúðum eftir að þú hefur borið lyfið á húð.
- Fulla verkun hlaupsins er hægt að meta um það bil 8 vikum eftir upphaf meðferðar.



Ef Picato er notað til meðhöndlunar á hálsi

Ef meira en helmingur meðferðarsvæðisins er staðsettur á *efri hluta* hálsins:

- Notið Picato 150 míkróg/g hlaup (andlit og hársvörður)

Ef meira en helmingur meðferðarsvæðisins er staðsettur á *lægri hluta* hálsins:

- Notið Picato 500 míkróg/g hlaup (bolur og útlimir)

Ef notaður er stærri skammtur af Picato en mælt er fyrir um

Þvoðu svæðið með sápu og vatni. Vinsamlega hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú færð alvarleg viðbrögð í húð.

Ef gleymist að nota Picato

Vinsamlegast hafðu samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú gleymir að nota Picato.

Ef þú hefur einhverjar frekari spurningar um notkun þessa lyfs, skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðinginn.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur Picato valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leitaðu tafarlaust lækniástoðar ef þú færð ofnæmisviðbrögð sem geta falið í sér bólgu í munni, tungu eða koki þegar lyfið er notað. Þessi aukaverkun er sjaldgæf.

Eftir notkun þessa lyfs getur húðin á þeim stað sem lyfið er borið á orðið rauð, flagnað og fengið á sig hrúður. Þessar aukaverkanir koma yfirleitt fram innan eins dags frá því að lyfið var borið á húð. Þessar aukaverkanir geta versnað í allt að 1 viku eftir að þú hefur hætt notkun lyfsins. Þessar aukaverkanir batna yfirleitt innan 2 vikna frá upphafi meðferðar.

Sýking á meðferðarsvæði getur komið fram við meðferð á andliti og hársverði (hefur verið tilkynnt sem algeng aukaverkun við meðferð á andliti og hársverði og gæti komið fram hjá 1 af 10 sjúklingum).

Bólga á meðferðarsvæði er mjög algeng (hefur verið greint frá slíku hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Bólga á meðferðarsvæði á andliti eða í hársverði getur sigið niður á augnsvæðið.

Ef þú sérð merki um einkennin hér að ofan og þau aukast eftir 1 viku eftir að þú hefur lokið meðferð, gætir þú verið með sýkingu og þá skaltu hafa samband við lækni þinn eða lyfjafræðing.

Algengustu aukaverkanir við meðferð á andliti og hársverði eru:

Mjög algengar aukaverkanir á meðferðarsvæði, geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10:

Á meðferðarsvæði:

- Hluti af ysta lagi húðarinnar getur flagnað af (fleiddur)
- Bólur (graftarbólur, bólur)
- Flögnun (húðflögnun)
- Hrúðurmyndun
- Hörundsroði vegna víkkunar háræða (roðapot)
- Sársauki (þ.m.t. sviði á meðferðarsvæði)

Algengustu aukaverkanir við meðferð á bol og útlimum:

Mjög algengar aukaverkanir á meðferðarsvæði, geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10:

Á meðferðarsvæði:

- Hluti af ysta lagi húðarinnar getur flagnað af (fleiddur)
- Bólur (graftarbólur, bólur)
- Flögnun (húðflögnun)
- Hrúðurmyndun
- Hörundsroði vegna víkkunar háræða (roðapot)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir við meðferð á andliti og hársverði:

Algengar (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

Á meðferðarsvæði:

- Kláði (pruritus)
- Erting

Aðrar aukaverkanir:

- Bólga á svæðinu í kringum augað (bjúgur í kringum augað)
- Bólga (bjúgur) á augnlöki
- Höfuðverkur

Sjaldgæfar aukaverkanir, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100:

Á meðferðarsvæði:

- Náladofi eða dofi (paraesthesia)
- Opin sár (ulcer)
- Vökvaútfærð
- Breyting á húðlit

Aðrar aukaverkanir:

- Sársauki í augum
- Sár eða erting á yfirborði augans (hornhimna, augnslímhúð) vegna útsetningar fyrir slysn

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000:

Á meðferðarsvæði:

- Örmyndun

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir við meðferð á bol og útlimum:

Algengar (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

Á meðferðarsvæði:

- Kláði (pruritus)
- Erting

- Sársauki (þ.m.t. sviði á meðferðarsvæði)

Sjaldgæfar aukaverkanir, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100:

Á meðferðarsvæði:

- Náladofi eða dofi
- Opin sár (ulcer)
- Breyting á húðlit
- Hiti

Aðrar aukaverkanir:

- Sár eða erting á yfirborði augans (hornhimna, augnslímhúð) vegna útsetningar fyrir slysn

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000:

Á meðferðarsvæði:

- Örmyndun

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Picato

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP og á túpunni eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Einungis einnota. Ekki skal nota túpu aftur eftir að þær hafa verið opnaðar.

Ekki má skola lyfjum niður í frænnislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Picato inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ingenolmebutat. Hvert gramm af hlaupi inniheldur 150 míkrogrömm af ingenolmebutat. Hver túpa inniheldur 70 míkrogrömm af ingenolmebutati í 0,47 g af hlaupi.
- Önnur innihaldsefni eru: sóprópýl alkóhól, hýdroxýetýlsellulósi, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, bensýl alkóhól, eimað vatn.

Lýsing á útliti Picato og pakkningastærðir

Picato 150 míkrogrömm/g hlaup er tært og litlaust og hver pakkning inniheldur 3 túpur með 0,47 g af hlaupi hver.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Picato 500 míkrogrömm/g hlaup ingenolmebutat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Picato og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Picato
3. Hvernig nota á Picato
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Picato
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Picato og við hverju það er notað

Picato inniheldur virka efnið ingenolmebutat. Þetta lyf er notað til staðbundinnar meðferðar (á húð) á geislunarhyrningu, sem kallast einnig sólarhyrning hjá fullorðnum. Geislunarhyrning veldur hrjúfum húðsvæðum hjá fólki sem hefur orðið fyrir of mikilli útsetningu sólarljóss á ævi sinni. Picato 500 míkrogrömm/gramm hlaup er notað við geislunarhyrningu á bol, handleggjum, höndum og fótleggjum.

2. Áður en byrjað er að nota Picato

Ekki má nota Picato

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir ingenolmebutat eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Picato er notað.

- Picato má ekki berast í augu. Þvoðu hendur vandlega eftir að hlaupið hefur verið borið á. Þvoðu hendur aftur ef þú snertir óvart svæðið sem hlaupið var borið á. Gættu þess að hlaupið berist ekki í augu frá meðferðarsvæðinu. Ef snerting af slysi á sér stað, skal fjarlægja hlaupið með því að skola svæðið með ríkulegu vatni og hafa samband við lækninn eins fljótt og unnt er.
- Ekki taka inn þetta lyf. Drekktu mikið af vatni ef inntaka lyfsins á sér stað og leitaðu læknis.
- Gættu þess að húð þín hafi jafnað sig eftir allar aðrar meðferðir og eftir skurðaðgerð áður en lyfið er notað. Ekki skal bera Picato á opin sár eða skaddaða húð.
- Þetta lyf skal ekki notað innvortis, nálægt augum eða innan í nösum, né heldur inni í eyrum né heldur á varir.
- Forðist sólarljós eins mikið og hægt er (þar með talið sólarlampa og sólarbekki).

- Vertu á verði gagnvart nýjum, rauðum og hreistruðum blettum, opnum sárum, upphleyptum eða vörtulíkum vexti á meðferðarsvæðinu. Komi slíkt fram skaltu þegar í stað leita ráða hjá læknum.
- Lyfið er ætlað til að meðhöndla eitt svæði sem er 25 cm² að stærð í tvo daga.
- Ekki nota meira hlaup en samkvæmt ráðleggingum læknis.
- Þú skalt reikna með að fá staðbundin viðbrögð í húð eftir meðhöndlun með þessu lyfi, s.s. roða eða bólgu (sjá kafla 4). Hafðu samband við lækinn ef staðbundin viðbrögð á húð verða alvarleg.

Börn og unglingar

Geislunarhyrning kemur ekki fram hjá börnum, og lyf þetta má ekki nota handa börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Picato

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef þú hefur áður notað Picato eða önnur svipuð lyf, skaltu láta lækinn vita áður en meðferð hefst.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Þú skalt forðast notkun Picato ef þú ert þunguð.

Ef þú ert með barn á brjósti, skaltu forðast snertingu á milli barnsins og meðhöndlaða svæðisins í 6 klst. eftir að þetta lyf hefur verið borið á húð.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur engin áhrif á hæfni þína til að aka eða nota vélar.

3. Hvernig nota á Picato

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

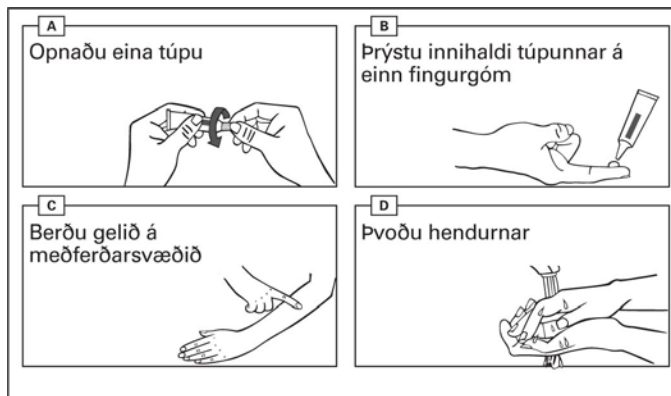
Ef þér hafa verið ávísaðir tveir mismunandi styrkleikar til að meðhöndla tvö mismunandi svæði skaltu passa að nota ávísaðan styrkleika á rétt svæði. Ekki bera 500 míkrog/g hlaupið á andlit eða í hársvörð þar sem það getur leitt til mikilla viðbragða í húð.

- Meðferð á geislunarhyrningu á bol, handleggjum, höndum og fótleggjum er ein túpa Picato 500 míkrogrömm/g hlaup (inniheldur 235 míkrogrömm af ingenolmebutat) einu sinni á dag í 2 daga samfleytt.

Notkunarleiðbeiningar:

- Opnaðu nýja túpu í hvert skipti sem þú notar þetta lyf. Fjarlægðu lokið af túpunni rétt fyrir notkun.
- Kreistu hlaup úr einni túpu á fingurgóm þinn.
- Berðu innihald einnar túpu á eitt svæði sem er 25 cm² (þ.e. 5 cm x 5 cm).
- Nuddaðu hlaupinu mjúklega á meðferðarsvæðið.
- Leyfðu svæðinu að þorna í 15 mínútur. Forðastu að snerta meðferðarsvæðið í 6 klukkustundir eftir að lyfið var borið á.
- Þvoðu hendur þínar með sápu og vatni strax eftir notkun hlaupsins og einnig á milli lyfjagjafa ef þér hafa verið ávísaðir tveir mismunandi styrkleikar fyrir tvö mismunandi svæði. Ef verið er að meðhöndla hendurnar skal einungis þvo þann fingurgóm sem bar á hlaupið.
- Ekki skal bera þetta lyf á strax eftir það eða minna en 2 tímum fyrir háttatíma.
- Ekki skal þvo svæðin sem hlaupið var borið á í a.m.k. 6 klukkustundir eftir að lyfið var borið á.

- Ekki snerta meðferðarsvæðið og ekki leyfa neinum öðrum eða gæludýrum að snerta meðferðarsvæðið í 6 klukkustundir eftir að hlaupið var borið á.
- Ekki hylja meðferðarsvæðið með loftþéttum eða vatnspéttum umbúðum eftir að þú hefur borið lyfið á húð.
- Fulla verkun hlaupsins er hægt að meta um það bil 8 vikum eftir upphaf meðferðar.



Ef Picato er notað til meðhöndlunar á hálsi

Ef meira en helmingur meðferðarsvæðisins er staðsettur á *efri hluta* hálsins:

- Notið Picato 150 míkrog/g hlaup (andlit og hársvörður)

Ef meira en helmingur meðferðarsvæðisins er staðsettur á *lægri hluta* hálsins:

- Notið Picato 500 míkrog/g hlaup (bolur og útlímur)

Ef notaður er stærri skammtur af Picato en mælt er fyrir um

Þvoðu svæðið með sápu og vatni. Vinsamlega hafðu samband við lækniinn eða lyfjafræðing ef þú færð alvarleg viðbrögð í húð.

Ef gleymist að nota Picato

Vinsamlegast hafðu samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú gleymir að nota Picato.

Ef þú hefur einhverjar frekari spurningar um notkun þessa lyfs, skaltu spyrja lækniinn eða lyfjafræðinginn.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur Picato valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leitaðu tafarlaust lækniástoðar ef þú færð ofnæmisviðbrögð sem geta falið í sér bólgu í munn, tungu eða koki þegar lyfið er notað. Þessi aukaverkun er sjaldgæf.

Eftir notkun þessa lyfs getur húðin á þeim stað sem lyfið er borið á orðið rauð, flagnað og fengið á sig hrúður. Þessar aukaverkanir koma yfirleitt fram innan eins dags frá því að lyfið var borið á húð. Þessar aukaverkanir geta versnað í allt að 1 viku eftir að þú hefur hætt notkun lyfsins. Þessar aukaverkanir lagast yfirleitt innan 4 vikna frá upphafi meðferðar.

Sýking á meðferðarsvæði getur komið fram við meðferð á andliti og hársverði (hefur verið tilkynnt sem algeng aukaverkun við meðferð á andliti og hársverði og gæti komið fram hjá 1 af 10 sjúklingum).

Bólga á meðferðarsvæði er mjög algeng (hefur verið greint frá slíku hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Bólga á meðferðarsvæði á andliti eða í hársverði getur sigið niður á augnsvæðið.

Ef þú sérð merki um einkennin hér að ofan og þau aukast eftir 1 viku eftir að þú hefur lokið meðferð, gætir þú verið með sýkingu og þá skaltu hafa samband við lækni þinn eða lyfjafræðing.

Algengustu aukaverkanir við meðferð á andliti og hársverði eru:

Mjög algengar aukaverkanir á meðferðarsvæði, geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10:

Á meðferðarsvæði:

- Hluti af ysta lagi húðarinnar getur flagnað af (fleiddur)
- Bólur (graftarbólur, bólur)
- Flögnun (húðflögnun)
- Hrúðurmyndun
- Hörundsroði vegna vikkunar háráða (roðapöt)
- Sársauki (þ.m.t. sviði á meðferðarsvæði)

Algengustu aukaverkanir við meðferð á bol og útlimum:

Mjög algengar aukaverkanir á meðferðarsvæði, geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10:

Á meðferðarsvæði:

- Hluti af ysta lagi húðarinnar getur flagnað af (fleiddur)
- Bólur (graftarbólur, bólur)
- Flögnun (húðflögnun)
- Hrúðurmyndun
- Hörundsroði vegna vikkunar háráða (roðapöt)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir við meðferð á andliti og hársverði:

Algengar (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

Á meðferðarsvæði:

- Kláði (pruritus)
- Erting

Aðrar aukaverkanir:

- Bólga á svæðinu í kringum augað (bjúgur í kringum augað)
- Bólga (bjúgur) á augnlöki
- Höfuðverkur

Sjaldgæfar aukaverkanir, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100:

Á meðferðarsvæði:

- Náladofi eða dofi (paraesthesia)
- Opin sár (ulcer)
- Vökvaútfærð
- Breyting á húðlit

Aðrar aukaverkanir:

- Sársauki í augum
- Sár eða erting á yfirborði augans (hornhimna, augnslímhúð) vegna útsetningar fyrir slysn

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000:

Á meðferðarsvæði:

- Örmýndun

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir við meðferð á bol og útlimum:

Algengar (koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

Á meðferðarsvæði:

- Kláði (pruritus)

- Erting
- Sársauki (þ.m.t. sviði á meðferðarsvæði)

Sjaldgæfar aukaverkanir, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100:

Á meðferðarsvæði:

- Náladofi eða dofi
- Opin sár (ulcer)
- Breyting á húðlit
- Hiti

Aðrar aukaverkanir:

- Sár eða erting á yfirborði augans (hornhimna, augnslímhúð) vegna útsetningar fyrir slysn

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000:

Á meðferðarsvæði:

- Örmyndun

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Picato

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP og á túpunni eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Einungis einnota. Ekki skal nota túpur aftur eftir að þær hafa verið opnaðar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Picato inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ingenolmebutat. Hvert gramm af hlaupi inniheldur 500 míkrogrömm af ingenolmebutat. Hver túpa inniheldur 235 míkrogrömm af ingenolmebutat í 0,47 g af hlaupi.
- Önnur innihaldsefni eru: sórópýl alkóhól, hýdroxýetýlsellulósi, sítrónusýrueinhýdrat, natriumsítrat, bensýl alkóhól, eimað vatn.

Lýsing á útliti Picato og pakkningastærðir

Picato 500 míkrogrömm/g hlaup er tært og litlaust og hver pakkning inniheldur 2 túpur með 0,47 g af hlaupi hver.

Markaðsleyfishafi

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12

Írland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI IV

**VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM
MARKAÐSLEXEFSINS**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir ingenolmebutat eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Að teknu tilliti til meðferðarinnar við geislunarhyrningu, sem er forvörn gegn illkynja sjúkdómum í húð og með fjölda tilvika krabbameins í húð í huga, sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á ingenolmebutati og eftir markaðssetningu, hefur PRAC verulegar áhyggjur af þeim áhrifum sem hættan á húðkrabbameini hefur á jafnvægi ávinnings og áhættu af notkun Picato. PRAC er þeirrar skoðunar að ítarleg endurskoðun þurfi að fara fram á öllum fyrirbyggjandi upplýsingum í tengslum við illkynja sjúkdóma í húð og áhrifum þeirra á jafnvægi ávinnings og áhættu Picato, þ.m.t. á niðurstöðum rannsóknarinnar LP0041-63. Til viðbótar skal breyta lyfjaupplýsingum varðandi notkun ingenolmebutats og hættunnar á illkynja sjúkdómum í húð. PRAC samþykkti einnig nauðsyn þess að senda bréf til heilbrigðisstarfsmanna til að draga úr áhættunni.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ingenolmebutat telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur ingenolmebutat, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi