

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Picato 150 mikrog/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Kirkas, väritön geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aktiivinen keratoosi kasvoilla ja päänahassa aikuisilla

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

Pediatriset potilaat

Picato-valmistetta ei ole asianmukaista käyttää pediatrialle potilaille.

Vanhukset

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.1).

Antotapa

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

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

Kaulan ihon hoito: Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan yläosassa, tulee noudattaa kasvojen ja päänahan annostusta. Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan alaosassa, tulee noudattaa vartalon ja raajojen annostusta.

Potilaita on neuvottava pesemään kätensä saippualla ja vedellä heti Picato-valmisteen levittämisen jälkeen. Käsia hoidettaessa tulee pestä ainoastaan sormenpää, jolla geeliä levitetään.

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

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

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

Hoidon optimaalinen teho voidaan arvioida noin 8 viikon kuluttua hoidon jälkeen. Jos hoitoalueella havaitaan seurantakäynnillä riittämätön vaste, hoito tulisi arvioida huolellisesti uudelleen ja hoitotapaa harkita uudelleen.

Kliinisiä tietoja alueen hoidosta useammalla kuin yhdellä 2 tai 3 peräkkäisenä päivänä annetulla hoitokuurilla ei ole saatavilla.

Kliinisiä tietoja useamman kuin yhden alueen hoidosta ei ole saatavilla.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen joutuminen silmiin

Valmisteen joutumista silmiin tulisi välttää. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, silmät on huuhdeltava heti runsaalla vedellä ja potilaan tulee hakeutua lääkärin hoitoon mahdollisimman pian. Jos Picato-valmistetta joutuu vahingossa silmään, odotettavissa on esimerkiksi silmäkivun, silmäluomen turvotuksen ja silmäkuopan turvotuksen kaltaisia oireita (ks. kohta 4.8).

Nieleminen

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

Yleistä

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

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

Paikalliset ihoreaktiot

Paikallisia ihoreaktioita, kuten punoitusta, hilseilyä ja rupeutumista on odotettavissa, kun Picato-valmistetta on levitetty iholle (ks. kohta 4.8). Paikalliset ihoreaktiot ovat ohimeneviä ja ne ilmenevät tyypillisesti 1 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta ja ovat voimakkaimmillaan enintään 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Paikalliset ihoreaktiot häviävät tyypillisesti 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, kun hoidetaan kasvoilla ja päänahassa olevia alueita, ja 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, kun hoidetaan vartalossa ja raajoissa olevia alueita. Hoidon tehoa ei voida riittävästi arvioida ennen paikallisten ihoreaktioiden häviämistä.

Altistuminen auringolle

Tutkimuksia on tehty ihon UV-säteilytyksen vaikutusten arvioimiseksi sen jälkeen, kun ingenolimebutaattigeeliä, 100 mikrog/g, annosteltiin kerran ja useita kertoja. Ingenolimebutaatilla ei osoitettu olevan valoärsytykseen tai valoallergiaan liittyviä vaikutuksia. Sairauden luonteesta johtuen

liiallista altistumista auringonvalolle (mukaan lukien aurinkolampit ja solarium) on kuitenkin vältettävä tai se on minimoitava.

Aktiinisen keratoosin hoito

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ingenolimebutaatilla ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Picato-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

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

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

Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokituksessa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset MedDRA-elinluokitusjärjestelmän mukaisesti		
	Esiintymistiheys	
Elinluokka	Kasvot ja päänahka	Vartalo ja raajat
Infektiot		
Märkärakkulat antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Infektio antopaikassa	Yleinen	
Hermosto		
Päänsärky	Yleinen	
Silmät		
Silmäluomien turvotus	Yleinen	
Silmäkipu	Melko harvinainen	
Iho ja ihonalainen kudos		
Periorbitaalinen turvotus	Yleinen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Haavauma antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vesirakkulat antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Turvotus antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hilseily antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Rupi antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punoitus antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kipu antopaikassa	Hyvin yleinen	Yleinen
Kutina antopaikassa	Yleinen	Yleinen
Ärsytys antopaikassa	Yleinen	Yleinen
Erite antopaikassa	Melko harvinainen	
Parestesia antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Haava antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lämmön tunne antopaikassa		Melko harvinainen

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

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

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

Pitkän aikavälin seuranta

Yhteensä 198 potilasta, joiden paraneminen oli täydellistä päivänä 57 (184 hoidettiin Picato-valmisteella ja 14 hoidettiin vehikkelillä), seurattiin ylimääräiset 12 kuukautta. Tulokset eivät muuttaneet Picato-valmisteen turvallisuusprofiilia (ks. kohta 5.1)

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Vaikutusmekanismeja aktiivisessa keratoosissa ei täysin tunneta. In vivo- ja in vitro -mallit ovat osoittaneet kaksi ingenolimebutaatin tehoon liittyvää vaikutusmekanismia: 1) paikallisen leesioon solukuoleman käynnistäminen ja 2) tulehdusvasteen edistäminen, johon liittyy immunokompetenttien solujen infiltraatio.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

Taulukko 2 Kokonaan ja osittain parantuneiden koehenkilöiden määrät sekä aktiivisten keratoosileesioiden prosentuaalinen (%) väheneminen				
	Kasvot ja päänahka		Vartalo ja raajat	
	Picato 150 mikrog/g (n = 277)	Vehikkeli (n = 270)	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)
Täydellisesti parantuneiden määrä ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %
Osittain parantuneiden määrä ^b (≥ 75 %)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Vähentymisen mediaani-% ^c	83 %	0 %	75 %	0 %

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

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

^c Aktiivisten keratoosileesioiden vähentymisen mediaaniprosentti (%) verrattuna lähtötasoon.

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

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

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

Taulukko 4 Täydellisesti ja osittain parantuneiden koehenkilöiden osuus (95 % CI) päivänä 57, vartalo ja raajat				
	Täydellinen parantuminen		Osittainen parantuminen (≥ 75 %)	
	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)
Käsivarsi	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Kämmenselkä	10/54 19 % (9-31 %)	0/56 0 % (0-6 %)	16/54 30 % (18-44 %)	1/56 2 % (0-10 %)
Rintakehä	11/14 79 % (49-95 %)	2/11 18 % (2-52 %)	12/14 86 % (57-98 %)	2/11 18 % (2-52 %)
Muu ^a	7/16 44 % (20-70 %)	2/16 13 % (2-38 %)	8/16 50 % (25-75 %)	2/16 13 % (2-38 %)

^aMuut sisältää olkapään, selän, jalan.

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

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

Pitkän aikavälin teho

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

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

Okasolusyövän kehittymisen riski

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

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

Kokemus laajemman alueen hoitamisesta

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

Pediatriset potilaat

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

Vanhukset

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Isopropyylialkoholi
Hydroksietyyliselluloosa
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Bentsyylialkoholi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Tanska
+45 4494 5888

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Picato 500 mikrog/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Kirkas, väritön geeli.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aktiivinen keratoosi vartalossa ja raajoissa aikuisilla

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

Pediatriset potilaat

Picato-valmistetta ei ole asianmukaista käyttää pediatriisille potilaille.

Vanhukset

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.1).

Antotapa

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

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

Kaulan ihon hoito: Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan yläosassa, tulee noudattaa kasvojen ja päänahan annostusta. Jos yli puolet hoidettavasta alueesta on kaulan alaosassa, tulee noudattaa vartalon ja raajojen annostusta.

Potilaita on neuvottava pesemään kätensä saippualla ja vedellä heti Picato-valmisteen levittämisen jälkeen. Käsia hoidettaessa tulee pestä ainoastaan sormenpää, jolla geeliä levitetään.

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

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

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

Hoidon optimaalinen teho voidaan arvioida noin 8 viikon kuluttua hoidon jälkeen. Jos hoitoalueella havaitaan seurantakäynnillä riittämätön vaste, hoito tulisi arvioida huolellisesti uudelleen ja hoitotapaa harkita uudelleen.

Kliinisiä tietoja alueen hoidosta useammalla kuin yhdellä 2 tai 3 peräkkäisenä päivänä annetulla hoitokuurilla ei ole saatavilla.

Kliinisiä tietoja useamman kuin yhden alueen hoidosta ei ole saatavilla.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen joutuminen silmiin

Valmisteen joutumista silmiin tulisi välttää. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, silmät on huuhdeltava heti runsaalla vedellä ja potilaan tulee hakeutua lääkärin hoitoon mahdollisimman pian. Jos Picato-valmistetta joutuu vahingossa silmään, odotettavissa on esimerkiksi silmäkivun, silmäluomen turvotuksen ja silmäkuopan turvotuksen kaltaisia oireita (ks. kohta 4.8).

Nieleminen

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

Yleistä

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

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

Paikalliset ihoreaktiot

Paikallisia ihoreaktioita, kuten punoitusta, hilseilyä ja rupeutumista on odotettavissa, kun Picato-valmistetta on levitetty iholle (ks. kohta 4.8). Paikalliset ihoreaktiot ovat ohimeneviä ja ne ilmenevät tyypillisesti 1 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta ja ovat voimakkaimmillaan enintään 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Paikalliset ihoreaktiot häviävät tyypillisesti 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, kun hoidetaan kasvoilla ja päänahassa olevia alueita, ja 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, kun hoidetaan vartalossa ja raajoissa olevia alueita. Hoidon tehoa ei voida riittävästi arvioida ennen paikallisten ihoreaktioiden häviämistä.

Altistuminen auringolle

Tutkimuksia on tehty ihon UV-säteilytyksen vaikutusten arvioimiseksi sen jälkeen, kun ingenolimebutaattigeeliä, 100 mikrog/g, annosteltiin kerran ja useita kertoja. Ingenolimebutaatilla ei osoitettu olevan valoärsytykseen tai valoallergiaan liittyviä vaikutuksia. Sairauden luonteesta johtuen

liiallista altistumista auringonvalolle (mukaan lukien aurinkolamput ja solarium) on kuitenkin vältettävä tai se on minimoitava.

Aktiinisen keratoosin hoito

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ingenolimebutaatilla ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Picato-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

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

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

Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokituksessa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset MedDRA-elinluokitusjärjestelmän mukaisesti		
	Esiintymistiheys	
Elinluokka	Kasvot ja päänahka	Vartalo ja raajat
Infektiot		
Märkärakkulat antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Infektio antopaikassa	Yleinen	
Hermosto		
Päänsärky	Yleinen	
Silmät		
Silmäluomien turvotus	Yleinen	
Silmäkipu	Melko harvinainen	
Iho ja ihonalainen kudos		
Periorbitaalinen turvotus	Yleinen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Haavauma antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vesirakkulat antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Turvotus antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hilseily antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Rupi antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punoitus antopaikassa	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kipu antopaikassa	Hyvin yleinen	Yleinen
Kutina antopaikassa	Yleinen	Yleinen
Ärsytys antopaikassa	Yleinen	Yleinen
Erite antopaikassa	Melko harvinainen	
Parestesia antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Haava antopaikassa	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lämmön tunne		Melko harvinainen

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

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

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

Pitkän aikavälin seuranta

Yhteensä 198 potilasta, joiden paraneminen oli täydellistä päivänä 57 (184 hoidettiin Picato-valmisteella ja 14 hoidettiin vehikkelillä), seurattiin ylimääräiset 12 kuukautta. Tulokset eivät muuttaneet Picato-valmisteen turvallisuusprofiilia (ks. kohta 5.1)

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Vaikutusmekanismia aktiinisessa keratoosissa ei täysin tunneta. In vivo- ja in vitro -mallit ovat osoittaneet kaksi ingenolimebutaatin tehoon liittyvää vaikutusmekanismia: 1) paikallisen leesion solukuoleman käynnistäminen ja 2) tulehdusvasteen edistäminen, johon liittyy immunokompetenttien solujen infiltraatio.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

Taulukko 2 Kokonaan ja osittain parantuneiden koehenkilöiden määrät sekä aktiivisten keratoosileesioiden prosentuaalinen (%) väheneminen				
	Kasvot ja päänahka		Vartalo ja raajat	
	Picato 150 mikrog/g (n = 277)	Vehikkeli (n = 270)	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)
Täydellisesti parantuneiden määrä ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %
Osittain parantuneiden määrä ^b (≥ 75 %)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Vähentymisen mediaani-% ^c	83 %	0 %	75 %	0 %

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

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

^c Aktiivisten keratoosileesioiden vähentymisen mediaaniprosentti (%) verrattuna lähtötasoon.

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

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

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

Taulukko 4 Täydellisesti ja osittain parantuneiden koehenkilöiden osuus (95 % CI) päivänä 57, vartalo ja raajat				
	Täydellinen parantuminen		Osittainen parantuminen (≥ 75 %)	
	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)	Picato 500 mikrog/g (n = 226)	Vehikkeli (n = 232)
Käsivarsi	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Kämmenselkä	10/54 19 % (9-31 %)	0/56 0 % (0-6 %)	16/54 30 % (18-44 %)	1/56 2 % (0-10 %)
Rintakehä	11/14 79 % (49-95 %)	2/11 18 % (2-52 %)	12/14 86 % (57-98 %)	2/11 18 % (2-52 %)
Muu ^a	7/16 44 % (20-70 %)	2/16 13 % (2-38 %)	8/16 50 % (25-75 %)	2/16 13 % (2-38 %)

^a Muut sisältää olkapään, selän, jalan.

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

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

Pitkän aikavälin teho

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

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

Okasolusyövän kehittymisen riski

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

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

Kokemus laajemman alueen hoitamisesta

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

Pediatriset potilaat

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

Vanhukset

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Isopropyylialkoholi
Hydroksietyyliselluloosa
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Bentsyylialkoholi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Tanska
+45 4494 5888

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulin 1.8.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä .

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin
 - 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskien minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
 - Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- **LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO 150 mikrog/g GEELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Picato 150 mikrog/g geeli
ingenoli mebutas

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Isopropyylialkoholi
Hydroksietyyliselluloosa
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Bentsyylialkoholi
Puhdistettu vesi

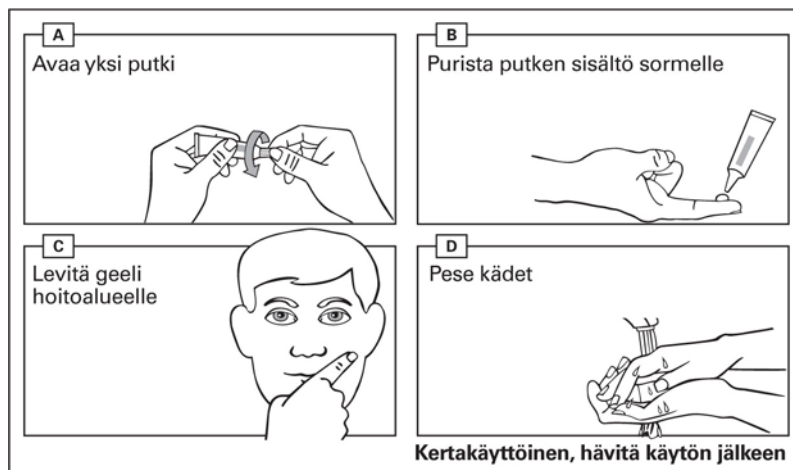
4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

geeli
3 putkea

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöinen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Levitetään iholle

Painetaan pahvipakkauksen kannen sisäpuolelle:



6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

LEO Pharma A/S
 Industriparken 55
 DK-2750 Ballerup
 Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Picato 150 mcg/g

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO 500 mikrog/g GEELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Picato 500 mikrog/g geeli
ingenoli mebutas

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Isopropyylialkoholi
Hydroksietyyliselluloosa
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Bentsyylialkoholi
Puhdistettu vesi

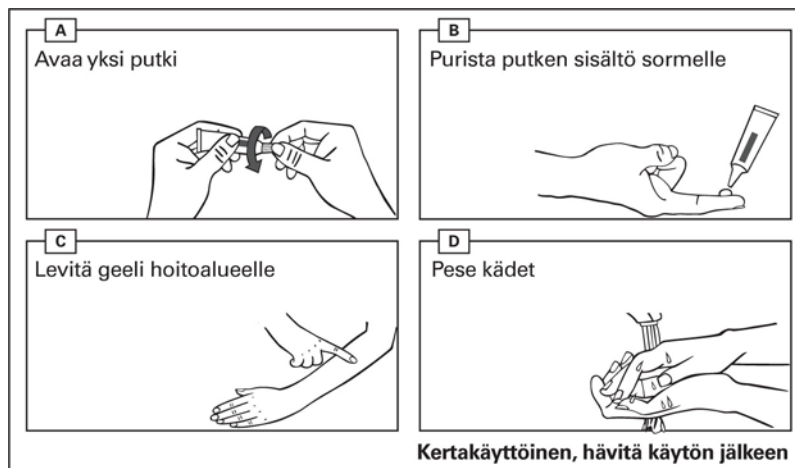
4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

geeli
2 putkea

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöinen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Levitetään iholle

Painetaan pahvipakkauksen kannen sisäpuolelle:



6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

LEO Pharma A/S
 Industriparken 55
 DK-2750 Ballerup
 Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Picato 500 mcg/g

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PUTKI 150 mikrog/g GEELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Picato 150 mikrog/g geeli
ingenoli mebutas
Levitetään iholle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,47 g

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PUTKI 500 mikrog/g GEELI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Picato 500 mikrog/g geeli
Ingenoli mebutas
Levitetään iholle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,47 g

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Picato 150 mikrog/g geeli ingenolimebutaatti (ingenoli mebutas)

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Picato on ja mihin sitä käytetään

Picato sisältää ingenolimebutaattia vaikuttavana aineena.

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

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

Älä käytä Picato-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

- Vältä valmisteen joutumista silmiin. Jos geeliä joutuu vahingossa silmiin, poista geeli huuhtelemalla runsaalla vedellä ja hakeudu lääkäriin hoitoon mahdollisimman pian.
- Älä niele tätä lääkettä. Juo runsaasti vettä, jos vahingossa nielet tätä lääkettä ja hakeudu lääkärin hoitoon.
- Varmista, että ihosi on parantunut muiden mahdollisten hoitojen tai leikkauksen jälkeen, ennen kuin käytät tätä lääkettä. Älä levitä Picato-valmistetta avohaavoihin tai vahingoittuneelle iholle.
- Älä käytä tätä lääkettä sisäisesti, silmänympärysiholle, sieraimiin, korvan sisälle tai huuliin.
- Vältä auringonvaloa mahdollisimman paljon (mukaan lukien aurinkolamput ja solarium).
- Tämä lääke on tarkoitettu yhden 25 cm²:n alueen hoitamiseen kolmen päivän ajaksi. Tätä ohjetta on noudatettava tarkasti.
- Älä annostele geeliä enempää, kuin lääkäri on määrännyt.
- Tämän lääkevalmisteen käytön jälkeen on odotettavissa paikallisia ihoreaktioita, kuten punoitusta ja turvotusta (ks. kohta 4). Ota yhteys lääkäriin, jos nämä paikalliset ihoreaktiot muuttuvat vaikeiksi.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Picato

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

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

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

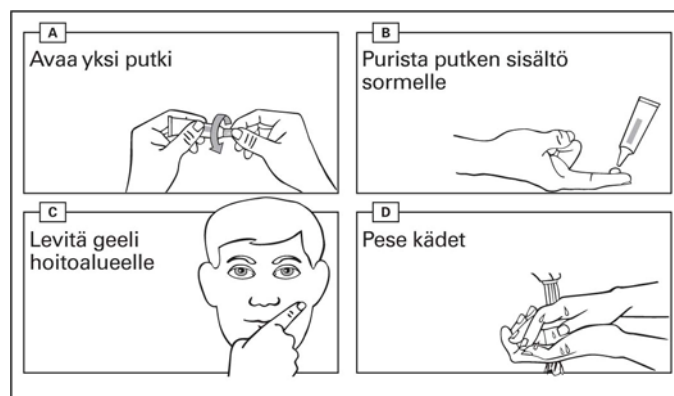
3. Miten Picato-valmistetta käytetään

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

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

Käyttöohjeet:

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



Jos käytät enemmän Picato-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos olet käyttänyt enemmän Picato-valmistetta kuin sinun pitäisi.

Jos unohdat käyttää Picato-valmistetta

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

Hoidettava ihoalue voi tulehtua (yleisesti raportoitu haittavaikutus, joka voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa). Jos yllämainitut oireet voimistuvat viikon jälkeen hoidon lopettamisesta, tai jos iholla on märkivää eritettä, sinulla voi olla tulehdus. Ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

Yleisimmät ilmenevät haittavaikutukset hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa:

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

Hoitoalueella:

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

Yleisimmät ilmenevät haittavaikutukset hoidettaessa vartaloa ja raajoja:

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

Hoitoalueella:

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

Muut mahdolliset haittavaikutukset hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa:

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

Hoitoalueella:

- Kutina (pruritus)
- Ärsytys

Muut häittävaikutukset:

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

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

Hoitoalueella:

- Pistely tai puutuminen (parestesia)
- Avohaavat (haavaumat)
- Nesteen erityis

Muut häittävaikutukset:

- Silmäkipu

Muut mahdolliset häittävaikutukset hoidettaessa vartaloa ja raajoja:

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

Hoitoalueella:

- Kutina (pruritus)
- Ärsytys
- Kipu

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

Hoitoalueella:

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

Jos havaitset sellaisia häittävaikutuksia, joita ei ole tässä pakkauselosteessa mainittu, tai kokemasi häittävaikutus on vakava, kerro niistä lääkirille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. Picato-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Picato sisältää

- Vaikuttava aine on ingenolimebutaatti. Yksi gramma geeliä sisältää 150 mikrogrammaa ingenolimebutaattia. Jokaisessa putkessa on 70 mikrogrammaa ingenolimebutaattia 0,47 grammassa geeliä.

- Muut aineet ovat isopropyylialkoholi, hydroksietyyliselluloosa, sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, bentsyylialkoholi, puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkausko

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

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Tanska

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Česká republika

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

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Eesti

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

France

România

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Ireland

LEO Pharma
Tel: +353 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 1844 347333

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Picato 500 mikrog/g geeli ingenolimebutaatti (ingenoli mebutas)

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Picato on ja mihin sitä käytetään

Picato sisältää ingenolimebutaattia vaikuttavana aineena.

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

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

Älä käytä Picato-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

- Vältä valmisteen joutumista silmiin. Jos geeliä joutuu vahingossa silmiin, poista geeli huuhtelemalla runsaalla vedellä ja hakeudu lääkärin hoitoon mahdollisimman pian.
- Älä niele tätä lääkettä. Juo runsaasti vettä, jos vahingossa nielet tätä lääkettä ja hakeudu lääkärin hoitoon.
- Varmista, että ihosi on parantunut muiden mahdollisten hoitojen tai leikkauksen jälkeen, ennen kuin käytät tätä lääkettä. Älä levitä Picato-valmistetta avohaavoihin tai vahingoittuneelle iholle.
- Älä käytä tätä lääkettä sisäisesti, silmänympärysiholle, sieraimiin, korvan sisälle tai huuliin.
- Vältä auringonvaloa mahdollisimman paljon (mukaan lukien aurinkolamput ja solarium).
- Tämä lääke on tarkoitettu yhden 25 cm²:n alueen hoitamiseen kahden päivän ajaksi. Tätä ohjetta on noudatettava tarkasti.
- Älä annostele geeliä enempää, kuin lääkäri on määrännyt.
- Tämän lääkevalmisteen käytön jälkeen on odotettavissa paikallisia ihoreaktioita, kuten punoitusta ja turvotusta (ks. kohta 4). Ota yhteys lääkäriin, jos nämä paikalliset ihoreaktiot muuttuvat vaikeiksi.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Picato

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

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

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

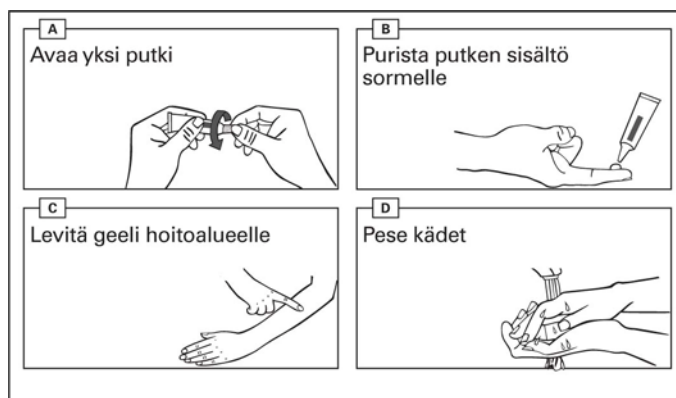
3. Miten Picato-valmistetta käytetään

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

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

Käyttöohjeet:

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



Jos käytät enemmän Picato-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos olet käyttänyt enemmän Picato-valmistetta kuin sinun pitäisi.

Jos unohtat käyttää Picato-valmistetta

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

Hoidettava ihoalue voi tulehtua (yleisesti raportoitu haittavaikutus, joka voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa). Jos yllämainitut oireet voimistuvat viikon jälkeen hoidon lopettamisesta, tai jos iholla on märkivää eritettä, sinulla voi olla tulehdus. Ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

Yleisimmin ilmenevät haittavaikutukset hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa:

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

Hoitoalueella:

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

Yleisimmin ilmenevät haittavaikutukset hoidettaessa vartaloa ja raajoja:

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

Hoitoalueella:

- Osa ihon ulommasta kerroksesta saattaa kuoriutua pois (erosio)

- Rakkulat (vesikkelit, märkärakkulat)
- Turvotus
- Hilseily (eksfoliaatio)
- Ruvet
- Pienten verisuonten laajenemisesta johtuva punoitus (eryteema)

Muut mahdolliset haittavaikutukset hoidettaessa kasvoja ja päänahkaa:

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

Hoitoalueella:

- Kutina (pruritus)
- Ärsytys

Muut haittavaikutukset:

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

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

Hoitoalueella:

- Pistely tai puutuminen (parestesia)
- Avohaavat (haavaumat)
- Nesteen erityys

Muut haittavaikutukset:

- Silmäkipu

Muut mahdolliset haittavaikutukset hoidettaessa vartaloa ja raajoja:

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

Hoitoalueella:

- Kutina (pruritus)
- Ärsytys
- Kipu

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

Hoitoalueella:

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

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. Picato-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Picato sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

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

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Tanska

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Česká republika

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

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Eesti

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

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

Ireland

LEO Pharma
Tel: +353 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 1844 347333

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

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