

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Picato 150 μικρογραμμάρια/γραμμάριο γέλη

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 150 μg ingenol mebutate. Κάθε σωληνάριο περιέχει 70 μg ingenol mebutate σε 0,47 g γέλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γέλη.
Διαυγής άχρωμη γέλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Picato ενδείκνυται για τη δερματική θεραπεία της μη υπερκερατωσικής, μη υπερτροφικής ακτινικής κεράτωσης σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ακτινική κεράτωση στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής σε ενήλικες

Ένα σωληνάριο Picato 150 $\mu\text{g}/\text{g}$ γέλη (που περιέχει 70 μg ingenol mebutate) θα πρέπει να εφαρμόζεται άπαξ ημερησίως στην προσβεβλημένη περιοχή για 3 διαδοχικές ημέρες.

Η βέλτιστη θεραπευτική επίδραση μπορεί να αξιολογηθεί περίπου 8 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Επανάληψη του θεραπευτικού κύκλου με Picato μπορεί να χορηγηθεί εάν παρατηρηθεί ελλιπής ανταπόκριση κατά την εξέταση παρακολούθησης μετά από 8 εβδομάδες ή εάν βλάβες που έχουν καθαρίσει σε αυτή την εξέταση επανεμφανίζονται σε επακόλουθες εξετάσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Picato στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Πληθυσμός ηλικιωμένων ασθενών

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.1).

Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, αλλά συστηματικοί κίνδυνοι δεν αναμένονται καθώς το ingenol mebutate δεν απορροφάται συστηματικά.

Τρόπος χορήγησης

Το περιεχόμενο ενός σωληναρίου καλύπτει μία υπό θεραπεία περιοχή των 25 cm² (π.χ. 5 cm x 5 cm). Το σωληνάριο είναι για μία χρήση μόνο και θα πρέπει να απορρίπτεται μετά τη χρήση του (βλ. παράγραφο 6.6).

Η γέλη θα πρέπει να εξάγεται, μέσω συμπίεσης του σωληναρίου στο άκρο ενός δακτύλου και να απλώνεται ομοιόμορφα σε ολόκληρη την υπό θεραπεία περιοχή. Θα πρέπει να αφήνεται να στεγνώσει για 15 λεπτά. Το περιεχόμενο του ενός σωληναρίου θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε μία υπό θεραπεία περιοχή των 25 cm².

Για μία χρήση μόνο.

Για τη θεραπεία του αυχένα:

Εάν περισσότερη από τη μισή υπό θεραπεία περιοχή εντοπίζεται στο ανώτερο τμήμα του αυχένα, Picato 150 μg/g γέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη δοσολογία για το πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής. Εάν περισσότερη από τη μισή υπό θεραπεία περιοχή εντοπίζεται στο κατώτερο τμήμα του αυχένα, Picato 500 μg/g γέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη δοσολογία για τον κορμό και τα άκρα.

Εάν μια περιοχή στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής και μια άλλη περιοχή στον κορμό ή στα άκρα θεραπεύονται ταυτόχρονα, τότε οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευθούν να εξασφαλίσουν ότι χρησιμοποιούν τις κατάλληλες περιεκτικότητες. Πρέπει να δοθεί προσοχή να μην εφαρμόσει το Picato 500 μg/g γέλη στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μία υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης τοπικών δερματικών αντιδράσεων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να πλένουν τα χέρια τους με σαπούνι και νερό, αμέσως μετά την εφαρμογή του Picato, και μεταξύ των τοπικών εφαρμογών εάν δύο διαφορετικές περιοχές απαιτούν διαφορετικές περιεκτικότητες. Εάν η θεραπεία αφορά στα χέρια, θα πρέπει να πλένεται μόνο το ακροδάκτυλο που χρησιμοποιείται για την εφαρμογή της γέλης.

Το πλύσιμο και το άγγιγμα της υπό θεραπεία περιοχής θα πρέπει να αποφεύγεται για ένα διάστημα 6 ωρών μετά την εφαρμογή του Picato. Μετά από αυτή την περίοδο, η υπό θεραπεία περιοχή θα πρέπει να πλυθεί με τη χρήση ήπιου σαπουνιού και νερού.

Το Picato δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως μετά που θα κάνετε μπάνιο ή λιγότερο από 2 ώρες πριν την κατάκλιση.

Η υπό θεραπεία περιοχή δεν θα πρέπει να καλύπτεται με στεγανούς επιδέσμους μετά την εφαρμογή του Picato.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έκθεση στον οφθαλμό

Η επαφή με τους οφθαλμούς μπορεί να προκαλέσει χημική επιπεφυκίτιδα και εγκαύματα του κερατοειδούς. Οι ασθενείς θα πρέπει να πλένουν τα χέρια τους σχολαστικά μετά την εφαρμογή της γέλης και μετά από οποιαδήποτε επαφή με την υπό θεραπεία περιοχή, για να αποφευχθεί η ακούσια μεταφορά της γέλης στους οφθαλμούς. Εάν προκύψει έκθεση κατά λάθος, οι οφθαλμοί θα πρέπει να ξεπλένονται αμέσως με μεγάλη ποσότητα νερού και ο ασθενής θα πρέπει να αναζητά ιατρική φροντίδα όσο το δυνατόν συντομότερα. Οφθαλμικές διαταραχές όπως οφθαλμικός πόνος, οίδημα βλεφάρων και περικογχικό οίδημα θα πρέπει να αναμένεται να παρατηρηθούν μετά την κατά λάθος έκθεση του οφθαλμού στο Picato (βλέπε παράγραφο 4.8).

Κατάποση

Το Picato δεν πρέπει να καταπίνεται. Εάν προκύψει κατάποση κατά λάθος, ο ασθενής θα πρέπει να πιεί μεγάλη ποσότητα νερού και να ζητήσει ιατρική περίθαλψη.

Γενικά

Η χορήγηση του Picato δεν συνιστάται έως ότου το δέρμα έχει επουλωθεί από τη θεραπεία με οποιοδήποτε προηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ή χειρουργική θεραπεία και δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ανοικτά τραύματα ή σε δέρμα με βλάβες όπου ο επιδερμικός φραγμός έχει διαταραχθεί.

Το Picato δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κοντά στα μάτια, στο εσωτερικό των ρουθουνιών, στο εσωτερικό των αυτιών ή στα χείλη.

Τοπικές δερματικές αντιδράσεις

Τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως ερύθημα, απολέπιση και εφελκίδες, θα αναμένεται να παρατηρηθούν μετά τη δερματική εφαρμογή του Picato (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις είναι παροδικές και συνήθως εμφανίζονται εντός 1 ημέρας από την έναρξη της θεραπείας, ενώ η έντασή τους κορυφώνεται έως και 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις συνήθως υποχωρούν εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας σε περιοχές στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής και εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας σε περιοχές στον κορμό και τα άκρα.

Η θεραπευτική επίδραση ενδέχεται να μη μπορεί να αξιολογηθεί επαρκώς έως την υποχώρηση των τοπικών δερματικών αντιδράσεων.

Έκθεση στον ήλιο

Έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας στο δέρμα μετά από μία ή και πολλαπλές εφαρμογές ingenol mebutate γέλης, 100 µg/g. Η ingenol mebutate γέλη δεν επέδειξε οποιαδήποτε δυνατότητα πρόκλησης φωτοερεθισμού ή φωτοαλλεργικών επιδράσεων. Ωστόσο, λόγω της φύσης της νόσου, η υπερβολική έκθεση στο φως του ηλίου (συμπεριλαμβανομένου του τεχνητού μαυρίσματος) θα πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται.

Κερατοακάνθωμα, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, νόσος του Bowen, καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο

Οι αναφορές κερατοακανθώματος, βασικοκυτταρικού καρκινώματος, νόσου του Bowen, καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο εμφανιζόμενων εντός της υπό θεραπεία περιοχής έχουν ληφθεί από μία μετά την έγκριση κλινική δοκιμή (βλ. παράγραφο 5.1) και από μετά την κυκλοφορία, με χρόνο έναρξης που κυμαίνεται από εβδομάδες έως μήνες μετά τη χρήση της ingenol mebutate γέλης. Το Ingenol mebutate θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας του δέρματος. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς να είναι σε εγρήγορση για τυχόν βλάβες που αναπτύσσονται εντός της υπό θεραπεία περιοχής και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανισθούν.

Χειρισμός της ακτινικής κεράτωσης

Βλάβες κλινικά ατυπικές για ακτινική κεράτωση ή ύποπτες για κακοήθεια θα πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία για να προσδιορισθεί η κατάλληλη θεραπεία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Οι αλληλεπιδράσεις με συστηματικώς απορροφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θεωρούνται μη πιθανές, καθώς το Picato δεν απορροφάται συστηματικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του ingenol mebutate σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ελαφρά εμβρυϊκή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι κίνδυνοι για τους ανθρώπους που λαμβάνουν δερματική θεραπεία με ingenol mebutate θεωρούνται απίθανοι, καθώς το Picato δεν απορροφάται συστηματικά. Ως μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του

Picato κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν αναμένονται επιδράσεις στο θηλάζον νεογνό/βρέφος, καθώς το Picato δεν απορροφάται συστηματικά. Η μητέρα που θηλάζει θα πρέπει να ενημερώνεται ότι η σωματική επαφή μεταξύ του νεογνού/βρέφους της και της υπό θεραπεία περιοχής πρέπει να αποφεύγεται για ένα διάστημα 6 ωρών μετά την εφαρμογή του Picato.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες επίδρασης στη γονιμότητα με το ingenol mebutate.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Picato δεν έχει ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του ερυθρήματος, της απολέπισης, των εφελκίδων, του θιδήματος, του σχηματισμού φυσαλίδων/φλυκταινών και της διάβρωσης/εξέλκωσης στη θέση εφαρμογής του ingenol mebutate γέλης, βλ. πίνακα 1 για τους όρους του MedDRA. Μετά την εφαρμογή του ingenol mebutate, οι περισσότεροι ασθενείς (>95%) εμφάνισαν μία ή περισσότερες τοπικές δερματικές αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί λοίμωξη στο σημείο της εφαρμογής όταν η υπό θεραπεία περιοχή είναι το πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής.

Πίνακας με λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ο πίνακας 1 αφορά την έκθεση στο Picato 150 μg/g ή 500 μg/g, 499 ασθενών με ακτινική κεράτωση που είχαν λάβει θεραπεία σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3, στις οποίες είχαν ενταχθεί συνολικά 1.002 ασθενείς και μετά την κυκλοφορία αναφορές. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία (περιοχή 25 cm²) με Picato σε συγκεντρώσεις 150 μg/g ή 500 μg/g ή εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως για 3 ή 2 διαδοχικές ημέρες, αντίστοιχα.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά MedDRA κατηγορία οργανικό σύστημα και ανατομική τοποθεσία.

Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης προσδιορίζονται βάσει της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$); συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$); όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$); σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$); πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά MedDRA Οργανικό Σύστημα Ταξινόμηση		
	Συχνότητα	
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πρόσωπο και τριχωτό της κεφαλής	Κορμός και άκρα
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις		
Φλύκταινες στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Λοίμωξη στη θέση εφαρμογής	Συχνή	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου αγγειοιδήματος)	Μη γνωστή	Μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		

Κεφαλαλγία	Συχνή	
Οφθαλμικές Διαταραχές*		
Οίδημα βλεφάρων	Συχνή	
Περικογχικό οίδημα	Συχνή	
Χημική επιπεφυκίτιδα, εγκαύματα του κερατοειδούς**	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Οφθαλμικός πόνος	Όχι συχνή	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Διάβρωση στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Φυσαλίδες στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Οίδημα στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Απολέπιση στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Εφελκίδες στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Ερύθημα στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Πόνος στη θέση εφαρμογής ***	Πολύ συχνή	Συχνή
Κνησμός στη θέση εφαρμογής	Συχνή	Συχνή
Ερεθισμός στη θέση εφαρμογής	Συχνή	Συχνή
Απέκκριμα στη θέση εφαρμογής	Όχι συχνή	
Παραίσθησία στη θέση εφαρμογής	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Έλκος στη θέση εφαρμογής	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Μεταβολές χρώσης της θέσης εφαρμογής	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Θερμότητα στη θέση εφαρμογής		Όχι συχνή
Δημιουργία ουλής στη θέση εφαρμογής	Σπάνια	Σπάνια

*: Οίδημα στη θέση εφαρμογής στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής μπορεί να μετακυληθεί προς την περιοχή των ματιών

** : Κατά λάθος έκθεση στον οφθαλμό: Μετά την κυκλοφορία έχουν ληφθεί αναφορές για χημική επιπεφυκίτιδα και εγκαύματα του κερατοειδούς σε σχέση με την κατά λάθος έκθεση στον οφθαλμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4 για πρόληψη της έκθεσης στον οφθαλμό)

***: Συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος καύσου στη θέση εφαρμογής.

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η συχνότητα εμφάνισης τοπικών δερματικών αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν σε συχνότητα >1% τόσο στο «πρόσωπο/τριχωτό της κεφαλής» όσο και στον «κορμό/άκρα», αντιστοίχως είναι: ερύθημα στη θέση εφαρμογής (94% και 92%), απολέπιση στη θέση εφαρμογής (85% και 90%), εφελκίδες στη θέση εφαρμογής (80% και 74%), οίδημα στη θέση εφαρμογής (79% και 64%), φυσαλίδες στη θέση εφαρμογής (13% και 20%), φλύκταινες στη θέση εφαρμογής (43% και 23%) και διάβρωση στη θέση εφαρμογής (31% και 25%).

Σοβαρές τοπικές δερματικές αντιδράσεις εμφανίζονται με συχνότητα 29% στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής και με ποσοστό 17% στον κορμό και τα άκρα. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών τοπικών δερματικών αντιδράσεων που εμφανίζονται σε συχνότητα >1% τόσο στο «πρόσωπο/τριχωτό της κεφαλής» όσο και στο «κορμό/άκρα» αντιστοίχως είναι: ερύθημα στη θέση εφαρμογής (24% και 15%), απολέπιση στη θέση εφαρμογής (9% και 8%), εφελκίδες στη θέση εφαρμογής (6% και 4%), οίδημα στη θέση εφαρμογής (5% και 3%) και φλύκταινες στη θέση εφαρμογής (5% και 1%).

Μακροχρόνια παρακολούθηση

Συνολικά 198 ασθενείς με πλήρη κάθαρση κατά την ημέρα 57 (184 που έλαβαν θεραπεία με Picato και 14 που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο) τέθηκαν υπό παρακολούθηση για ένα επιπρόσθετο διάστημα 12 μηνών. Σε μία άλλη μελέτη, 329 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αρχικά θεραπεία με κρυοθεραπεία στο πρόσωπο/τριχωτό της κεφαλής τυχαιοποιήθηκαν μετά από τρεις εβδομάδες είτε σε Picato 150 μg/g (n=158) ή εικονικό φάρμακο (n=150) για 3 ημέρες στην ίδια περιοχή. 149 ασθενείς

στην ομάδα του Picato και 140 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρακολούθηθηκαν για 12 μήνες. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη 450 ασθενείς έλαβαν αρχικά θεραπεία με Picato 150 μg/g, από αυτούς 134 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα δεύτερο θεραπευτικό κύκλο με Picato 150 μg/g και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έως 12 μήνες μετά την πρώτη θεραπεία. Αυτά τα αποτελέσματα δεν μετέβαλαν το προφίλ ασφαλείας του Picato (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με το Picato μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια αύξηση της συχνότητας των τοπικών δερματικών αντιδράσεων. Ο χειρισμός της υπερδοσολογίας θα πρέπει να περιλαμβάνει τη θεραπεία των κλινικών συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβιοτικά και χημειοθεραπευτικά για δερματολογική χρήση, άλλα χημειοθεραπευτικά, κωδικός ATC: D06BX02.

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης του ingenol mebutate για χρήση στην ακτινική κεράτωση αναμένεται να χαρακτηριστεί πλήρως. *In vivo* και *in vitro* μοντέλα έχουν δείξει έναν διπλό μηχανισμό δράσης για τις επιδράσεις του ingenol mebutate: 1) επαγωγή κυτταρικού θανάτου στις τοπικές βλάβες και 2) προαγωγή μίας φλεγμονώδους αντίδρασης που χαρακτηρίζεται από τοπική παραγωγή των προφλεγμονωδών κυττοκινών και χημοκινών και διήθηση των ανοσοεπαρκών κυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αποτελέσματα από δύο κλινικές μελέτες για τις βιολογικές επιδράσεις του ingenol mebutate έχουν δείξει ότι τοπική χορήγηση προκαλεί επιδερμική νέκρωση και έντονη φλεγμονώδη αντίδραση τόσο στην επιδερμίδα όσο και στο ανώτερο χόριο του υπό θεραπεία δέρματος, που κυριαρχείται από διήθηση T κυττάρων, ουδετερόφιλων και μακροφάγων. Σπανίως παρατηρήθηκε νέκρωση του χορίου. Το προφίλ έκφρασης των γονιδίων της δερματικής βιοψίας από τις υπό θεραπεία περιοχές υποδηλώνει φλεγμονώδεις αντιδράσεις και αντίδραση σε τραυματισμό, το οποίο είναι σύμφωνο με τις ιστολογικές αξιολογήσεις.

Μη διηθητική εξέταση του υπό θεραπεία δέρματος από μικροσκοπήση συνεστιακής ανάκλασης έδειξε ότι οι δερματικές μεταβολές που προκαλούνται από το ingenol mebutate είναι αναστρέψιμες, με σχεδόν πλήρη ομαλοποίηση όλων των προσμετρούμενων παραμέτρων κατά την ημέρα 57 μετά τη θεραπεία, το οποίο υποστηρίζεται επίσης από κλινικά ευρήματα και μελέτες σε ζώα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Picato 150 μg/g, χορηγούμενου στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής για 3 διαδοχικές ημέρες, μελετήθηκε σε δύο διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, στις οποίες εντάχθηκαν 547 ενήλικοι ασθενείς. Παρομοίως, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Picato 500 μg/g, χορηγούμενου στον κορμό και τα άκρα για 2 διαδοχικές ημέρες, μελετήθηκε σε δύο διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, στις οποίες εντάχθηκαν 458 ενήλικοι ασθενείς. Οι ασθενείς παρέμειναν στις μελέτες για μία περίοδο παρακολούθησης 8 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας επέστρεφαν για κλινική παρατήρηση και παρακολούθηση της ασφάλειας. Η αποτελεσματικότητα, η οποία μετρήθηκε ως ποσοστό πλήρους και μερικής κάθαρσης, καθώς επίσης και ως διάμεση ποσοστιαία μείωση,

αξιολογήθηκε κατά την ημέρα 57 (βλ. πίνακα 2).

Οι ασθενείς παρουσίαζαν 4 έως 8 κλινικά τυπικές, ορατές, διακριτές, μη υπερκερατωσικές, μη υπερτροφικές βλάβες ακτινικής κεράτωσης εντός μίας συνεχούς υπό θεραπεία περιοχής 25 cm² στο πρόσωπο ή το τριχωτό της κεφαλής ή στον κορμό ή τα άκρα. Σε κάθε προγραμματισμένη ημέρα χορήγησης δοσολογίας, η γέλη της μελέτης εφαρμόζοταν σε ολόκληρη την υπό θεραπεία περιοχή. Το ποσοστό συμμόρφωσης ήταν υψηλό, με το 98% των ασθενών να ολοκληρώνουν τις μελέτες αυτές. Η ηλικία των ασθενών της μελέτης κυμαινόταν από 34 έως 89 ετών (μέση ηλικία 64 και 66 ετών, αντίστοιχα, για τις δύο περιεκτικότητες) και το 94% είχαν τύπο δέρματος Fitzpatrick I, II ή III.

Κατά την ημέρα 57, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Picato είχαν υψηλότερα ποσοστά πλήρους και μερικής κάθαρσης από ό,τι οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο ($p<0,001$). Η διάμεση εκατοστιαία μείωση των βλαβών ακτινικής κεράτωσης ήταν υψηλότερη στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με ingenol mebutate σε σύγκριση με εκείνη του εικονικού φαρμάκου (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2 Ποσοστά ασθενών με πλήρη και μερική κάθαρση και διάμεση εκατοστιαία (%) μείωση βλάβης στην ακτινική κεράτωση				
	Πρόσωπο και τριχωτό της κεφαλής		Κορμός και άκρα	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Εικονικό φάρμακο (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Εικονικό φάρμακο (n=232)
Ποσοστό Πλήρους Κάθαρσης ^α	42,2% ^δ	3,7%	34,1% ^δ	4,7%
Ποσοστό Μερικής Κάθαρσης ^β (≥ 75%)	63,9% ^δ	7,4%	49,1% ^δ	6,9%
Διάμεση % Μείωση ^γ	83%	0%	75%	0%
^α Το ποσοστό πλήρους κάθαρσης ορίστηκε ως η αναλογία των ασθενών με μηδενικές κλινικά ορατές βλάβες ακτινικής κεράτωσης στην υπό θεραπεία περιοχή.				
^β Το ποσοστό μερικής κάθαρσης ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών στους οποίους 75% ή περισσότερων των βλαβών ακτινικής κεράτωσης θεραπεύτηκαν σε σύγκριση με τον αρχικό αριθμό βλαβών.				
^γ Διάμεση εκατοστιαία (%) μείωση στις βλάβες ακτινικής κεράτωσης σε σχέση με την έναρξη.				
^δ $p<0,001$, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μέσω λογιστικής παλινδρόμησης με τη θεραπεία, τη μελέτη και την ανατομική εντόπιση.				

Το επίπεδο της αποτελεσματικότητας κυμαινόταν μεταξύ των επιμέρους ανατομικών εντοπίσεων. Σε κάθε εντόπιση τα ποσοστά πλήρους και μερικής κάθαρσης ήταν υψηλότερα στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ingenol mebutate σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (βλέπε πίνακα 3 και 4).

Πίνακας 3 Αριθμός και εκατοστιαία αναλογία (95% CI) ατόμων με επίτευξη πλήρους και μερικής κάθαρσης κατά την ημέρα 57 από ανατομική εντόπιση προσώπου και τριχωτού της κεφαλής				
	Πλήρης Κάθαρση		Μερική Κάθαρση (≥ 75%)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Εικονικό φάρμακο (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Εικονικό φάρμακο (n=270)
Πρόσωπο	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Τριχωτό της κεφαλής	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Πίνακας 4 Αριθμός και εκατοστιαία αναλογία (95% CI) ατόμων με επίτευξη πλήρους και μερικής κάθαρσης κατά την ημέρα 57 από ανατομική εντόπιση κορμού και άκρων				
	Πλήρης Κάθαρση		Μερική Κάθαρση (≥ 75%)	
	Picato 500 µg/g	Εικονικό	Picato 500 µg/g	Εικονικό

	(n=226)	φάρμακο (n=232)	(n=226)	φάρμακο (n=232)
Βραχίονας	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Πίσω μέρος του χεριού	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Στήθος	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Άλλο ^α	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^α Άλλο περιλαμβάνει ώμο, πλάτη, πόδι.

Η ασφάλεια της θεραπείας με Picato 150 μg/g για 3 ημέρες ή της θεραπείας με Picato 500 μg/g για 2 ημέρες αξιολογήθηκε έως και την ημέρα 57, η πλειονότητα των αναφερόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων και οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριες σε ένταση και όλες υποχώρησαν χωρίς επακόλουθα.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αναφερθείσες από τους ασθενείς εκβάσεις παρατηρήθηκαν υπέρ των ασθενών που λάμβαναν Picato σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Υψηλότερες μέσες συνολικές βαθμολογίες ικανοποίησης από τον ασθενή, υποδηλώνοντας ένα υψηλότερο επίπεδο συνολικής ικανοποίησης, παρατηρήθηκαν στις ομάδες του ingenol mebutate σε σύγκριση με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$), όπως μετρήθηκαν με το Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM).

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα

Τρεις προοπτικές μελέτες παρατήρησης με μακροχρόνια παρακολούθηση 1 έτους διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της διατηρούμενης αποτελεσματικότητας με βάση την εμφάνιση υποτροπής των βλαβών ακτινικής κεράτωσης στο υπό θεραπεία πεδίο, καθώς και της ασφάλειας σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με Picato. Σε μία μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Picato 150 μg/g στο πρόσωπο ή το τριχωτό της κεφαλής για 3 ημέρες και σε δύο μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Picato 500 μg/g στον κορμό ή τα άκρα για 2 ημέρες. Μόνο εκείνοι οι ασθενείς που είχαν πετύχει πλήρη κάθαρση στην υπό θεραπεία περιοχή κατά την ολοκλήρωση των μελετών φάσης 3 (ημέρα 57) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ένταξη στη φάση μακροχρόνιας παρακολούθησης. Οι ασθενείς τέθηκαν υπό παρακολούθηση ανά 3 μήνες για 12 μήνες (βλ. πίνακα 5).

Πίνακας 5 Ποσοστό υποτροπής βλαβών ακτινικής κεράτωσης		
	Picato γέλη 150 μg/g Πρόσωπο και τριχωτό της κεφαλής (n=108)	Picato γέλη 500 μg/g Κορμός και άκρα (n=76^γ)
Ποσοστό Υποτροπής στους 12 μήνες Εκτίμηση KM (95% CI) ^α	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Ποσοστό ^β Υποτροπής με βάση τις Βλάβες στοις 12 μήνες Μέση τιμή (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

^α Το ποσοστό υποτροπής είναι η εκτίμηση Kaplan-Meier (KM) κατά την στοχευόμενη ημερομηνία της επίσκεψης της μελέτης, εκφρασμένο ως εκατοστιαία αναλογία (95% CI). Η υποτροπή ορίστηκε ως οποιαδήποτε ταυτοποιημένη βλάβη ακτινικής κεράτωσης στην προηγούμενως αντιμετωπισθείσα περιοχή για ασθενείς που πέτυχαν πλήρη κάθαρση κατά την ημέρα 57 στις προηγούμενες μελέτες φάσης 3.

^β Το ποσοστό υποτροπής με βάση τις βλάβες για κάθε ασθενή ορίστηκε ως η αναλογία του αριθμού των βλαβών ακτινικής κεράτωσης στους 12 μήνες προς τον αριθμό των βλαβών κατά την έναρξη στις προηγούμενες φάση 3 μελέτες.

^γ Από αυτούς, 38 άτομα είχαν προηγούμενως λάβει θεραπεία σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 και 38 άτομα είχαν προηγούμενως λάβει θεραπεία σε μία μη ελεγχόμενη φάση 3 μελέτη.

Κίνδυνος εξέλιξης σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο

Κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (ημέρα 57), το ποσοστό καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο

(SCC) που αναφέρθηκε στην υπό θεραπεία περιοχή ήταν συγκρίσιμο μεταξύ ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ingenol mebutate γέλη (0,3%, 3 από 1.165 ασθενείς) και ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,3%, 2 από 632 ασθενείς) στις κλινικές μελέτες ακτινικής κεράτωσης που διεξήχθησαν με ingenol mebutate γέλη.

Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (SCC) στην υπό θεραπεία περιοχή δεν αναφέρθηκε σε οποιονδήποτε ασθενή (0 από 184 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ingenol mebutate γέλη) στις τρεις προοπτικές μελέτες παρατήρησης με μακροχρόνια παρακολούθηση 1 έτους.

Εμπειρία με περισσότερο από ένα θεραπευτικό κύκλο

Σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, χορηγήθηκαν έως και δύο θεραπευτικοί κύκλοι με Picato 150 µg/g σε 450 ασθενείς με 4-8 βλάβες AKs σε μία υπό θεραπεία περιοχή 25 cm² στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής. Οι ασθενείς, στους οποίους ο πρώτος θεραπευτικός κύκλος δεν οδήγησε σε πλήρη κάθαρση όλων των AKs στην υπό θεραπεία περιοχή μετά από 8 εβδομάδες, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα ακόμη θεραπευτικό κύκλο με Picato ή με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς στους οποίους ο πρώτος θεραπευτικός κύκλος οδήγησε σε πλήρη κάθαρση παρατηρήθηκαν στις 26 και 44 εβδομάδες και τυχαιοποιήθηκαν σε ένα δεύτερο θεραπευτικό κύκλο εάν είχαν υποτροπή στο πεδίο. Σε όλους τους ασθενείς, η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκε 8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση. Ο πρώτος θεραπευτικός κύκλος, υπό την ένδειξη του φαρμάκου, είχε ως αποτέλεσμα πλήρη κάθαρση σε ποσοστό 62% (277/450). Τα αποτελέσματα του τυχαιοποιημένου και τυφλά δεύτερου θεραπευτικού κύκλου παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

	«Ανθεκτικό» πεδίο ^γ		Υποτροπή στο πεδίο ^γ	
	Picato 150 µg/g γέλη (n=92)	Εικονικό φάρμακο (n=49)	Picato 150 µg/g γέλη (n=42)	Εικονικό φάρμακο (n=20)
8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση	47% (43) (p=0,001 ^β)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^β)	25% (5)
12 ^{ος} Μήνας	18% (17) (p=0,016 ^β)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^β)	15% (3)

^α Ως ποσοστό πλήρους κάθαρσης ορίστηκε η αναλογία των ασθενών με καμία κλινικά ορατή βλάβη ακτινικής κεράτωσης στην υπό θεραπεία περιοχή.

^β Το Cochran-Mantel-Haenszel τεστ για το Picato 150 µg/g γέλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, προσαρμοσμένο στην ανατομική τοποθεσία (πρόσωπο/τριχωτό της κεφαλής) και τη χώρα.

^γ Ασθενείς, στους οποίους ο πρώτος θεραπευτικός κύκλος δεν οδήγησε σε πλήρη κάθαρση όλων των AKs στην υπό θεραπεία περιοχή.

^δ Ασθενείς στους οποίους ο πρώτος θεραπευτικός κύκλος οδήγησε σε πλήρη κάθαρση και που είχαν υποτροπή στην υπό θεραπεία περιοχή είτε την εβδομάδα 26 ή την 44.

Ακτινική Κεράτωση στο Πρόσωπο και στο Τριχωτό της Κεφαλής, διαδοχική χρήση μετά από κρυοθεραπεία

Σε μία μελέτη με δύο σκέλη, 329 ενήλικες ασθενείς με AK στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με Picato γέλη, 150 µg/g ή σε εικονικό φάρμακο 3 εβδομάδες μετά από την κρυοθεραπεία όλων των ορατών βλαβών στην υπό θεραπεία περιοχή. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς με 4 έως 8 κλινικά τυπικές, ορατές, διακριτές μη-υπερτροφικές και μη-υπερκερατωσικές βλάβες AK εντός της ίδιας θεραπευτικής περιοχής των 25 cm².

Έντεκα εβδομάδες μετά από την έναρξη θεραπείας η οποία είναι 8 εβδομάδες μετά το Picato γέλη ή το εικονικό φάρμακο, το ποσοστό πλήρους κάθαρσης ήταν 61% μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε Picato γέλη και 49% μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Στους 12 μήνες, τα ποσοστά πλήρους κάθαρσης σε αυτές τις ομάδες ήταν 31% και 19% αντιστοίχως. Η ποσοστιαία μείωση της καταμέτρησης των βλαβών AK στην ομάδα του Picato ήταν 83% στις 11 εβδομάδες και 57% στους 12 μήνες, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 78% στις 11 εβδομάδες και 42% στους 12 μήνες. Ο μέσος αριθμός AKs στην ομάδα του Picato ήταν 5,7 κατά την έναρξη, 0,8 την 11^η εβδομάδα και 0,9 τον 12^ο μήνα σε αντίθεση με τα 5,8, 1,0 και 1,2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε αυτά τα χρονικά σημεία.

Τα αποτελέσματα ασφαλείας από τη μελέτη ήταν συγκρίσιμα με το προφίλ ασφαλείας του Picato γέλης, 150 μg/g ως μονοθεραπεία.

Εμπειρία με τη θεραπεία σε μεγαλύτερη περιοχή

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της συστηματικής έκθεσης, Picato 500 μg/g, από 4 σωληνάρια, εφαρμόστηκε σε μία συνεχή υπό θεραπεία περιοχή 100 cm² ημερησίως για 2 διαδοχικές ημέρες. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν απουσία οποιασδήποτε συστηματικής απορρόφησης.

Το Picato 500 μg/g ήταν καλά ανεκτό όταν εφαρμόστηκε σε μία συνεχή υπό θεραπεία περιοχή 100 cm² στον κορμό και τα άκρα.

Σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με ΑΚ στον κορμό και τα άκρα, ένα ερευνητικό προϊόν με ingenol mebutate γέλη 600 μg/g εφαρμόστηκε μία φορά την ημέρα για 2, 3, ή 4 ημέρες σε μια περιοχή του δέρματος 250 cm². Η δοκιμή περιελάμβανε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με σοβαρά κατεστραμμένο από τον ήλιο δέρμα. Τα 12 από τα 163 άτομα τα οποία έλαβαν θεραπεία με ένα ερευνητικό προϊόν ingenol mebutate, ανέφεραν 16 περιστατικά όγκων του δέρματος εντός της υπό θεραπεία περιοχής (1 SCC, 1 νόσο του Bowen και 14 κερατοακανθώματα κατόπιν συγκεντρωτικής ιστολογικής επισκόπησης) σε σύγκριση με 0/61 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Picato σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ακτινική κεράτωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Πληθυσμός ηλικιωμένων ασθενών

Από τους 1.165 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Picato στις κλινικές μελέτες ακτινικής κεράτωσης που διεξήχθησαν με ingenol mebutate γέλη, 656 ασθενείς (56%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ 241 ασθενείς (21%) ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των νεότερων ασθενών και των ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το συστηματικό φαρμακοκινητικό προφίλ του ingenol mebutate και των μεταβολιτών του δεν έχει χαρακτηριστεί στον άνθρωπο, λόγω της απουσίας επιπέδων στο αίμα που μπορούν να προσδιοριστούν ποσοτικά μετά τη δερματική χορήγηση.

Απορρόφηση

Δεν ανιχνεύθηκε συστηματική απορρόφηση στο κατώτερο όριο ανίχνευσης (0,1 ng/mL) ή πάνω από αυτό όταν Picato 500 μg/g από 4 σωληνάρια εφαρμόστηκε σε μία περιοχή 100 cm² στο οπίσθιο τμήμα του αντιβραχίου σε ασθενείς με ακτινική κεράτωση άπαξ ημερησίως για 2 διαδοχικές ημέρες.

Αποτελέσματα in vitro μελέτης κατέδειξαν ότι το ingenol mebutate δεν αναστέλλει ούτε επάγει τις ισομορφές του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Οι μη κλινικές μελέτες ασφαλείας κατέδειξαν ότι η δερματική χορήγηση ingenol mebutate γέλης είναι καλά ανεκτή, με οποιοδήποτε ερεθισμό του δέρματος που είναι αναστρέψιμος και έναν αμελητέο κίνδυνο συστηματικής τοξικότητας υπό τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης.

Σε αρουραίους, το ingenol mebutate δεν σχετίστηκε με επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε

ενδοφλέβιες (IV) δόσεις έως και 5 μg/kg/ημέρα (30 μg/m²/ημέρα). Σε κονίκλους, δεν σημειώθηκαν μείζονες ανωμαλίες. Ήσσονος σημασίας εμβρυϊκές ανωμαλίες ή παραλλαγές παρατηρήθηκαν σε έμβρυα υπό θεραπεία θηλυκών ζώων σε δόσεις του 1 μg/kg/ημέρα (12 μg/m² /ημέρα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ισοπροπυλική αλκοόλη
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Κιτρικό νάτριο
Βενζυλική αλκοόλη
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Τα σωληνάρια θα πρέπει να απορρίπτονται μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πολυστρωματικά σωληνάρια μίας δόσης με εσωτερικό στρώμα Πολυαιθυλενίου Υψηλής Πυκνότητας (HDPE) και αλουμίνιο ως το οριακό στρώμα. Πώματα από HDPE.

Το Picato 150 μg/g γέλη διατίθεται σε κουτί που περιέχει 3 σωληνάρια με 0,47 g γέλης έκαστο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/796/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Νοεμβρίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Ιουλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Picato 500 μικρογραμμάρια/γραμμάριο γέλη

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 500 µg ingenol mebutate. Κάθε σωληνάριο περιέχει 235 µg ingenol mebutate σε 0,47 g γέλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γέλη.

Διαυγής άχρωμη γέλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Picato ενδείκνυται για τη δερματική θεραπεία της μη υπερκερατωσικής, μη υπερτροφικής ακτινικής κεράτωσης σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ακτινική κεράτωση στο κορμό και στα άκρα σε ενήλικες

Ένα σωληνάριο Picato 500 µg/g γέλη (που περιέχει 235 µg ingenol mebutate) θα πρέπει να εφαρμόζεται άπαξ ημερησίως στην προσβεβλημένη περιοχή για 2 διαδοχικές ημέρες.

Η βέλτιστη θεραπευτική επίδραση μπορεί να αξιολογηθεί περίπου 8 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Επανάληψη του θεραπευτικού κύκλου με Picato μπορεί να χορηγηθεί εάν παρατηρηθεί ελλιπής ανταπόκριση κατά την εξέταση παρακολούθησης μετά από 8 εβδομάδες ή εάν βλάβες που έχουν καθάρσει σε αυτή την εξέταση επανεμφανίζονται σε επακόλουθες εξετάσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Picato στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Πληθυσμός ηλικιωμένων ασθενών

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.1).

Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, αλλά συστηματικοί κίνδυνοι δεν αναμένονται καθώς το ingenol mebutate δεν απορροφάται συστηματικά.

Τρόπος χορήγησης

Το περιεχόμενο ενός σωληναρίου καλύπτει μία υπό θεραπεία περιοχή των 25 cm² (π.χ. 5 cm x 5 cm). Το σωληνάριο είναι για μία χρήση μόνο και θα πρέπει να απορρίπτεται μετά τη χρήση του (βλ. παράγραφο 6.6).

Η γέλη θα πρέπει να εξάγεται, μέσω συμπίεσης του σωληναρίου στο άκρο ενός δακτύλου και να απλώνεται ομοιόμορφα σε ολόκληρη την υπό θεραπεία περιοχή. Θα πρέπει να αφήνεται να στεγνώσει για 15 λεπτά. Το περιεχόμενο του ενός σωληναρίου θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε μία υπό θεραπεία περιοχή των 25 cm².

Για μία χρήση μόνο.

Για τη θεραπεία του αυχένα:

Εάν περισσότερη από τη μισή υπό θεραπεία περιοχή εντοπίζεται στο ανώτερο τμήμα του αυχένα, Picato 150 μg/g γέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη δοσολογία για το πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής. Εάν περισσότερη από τη μισή υπό θεραπεία περιοχή εντοπίζεται στο κατώτερο τμήμα του αυχένα, Picato 500 μg/g γέλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη δοσολογία για τον κορμό και τα άκρα.

Εάν μια περιοχή στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής και μια άλλη περιοχή στον κορμό ή στα άκρα θεραπεύονται ταυτόχρονα, τότε οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν να εξασφαλίσουν ότι χρησιμοποιούν τις κατάλληλες περιεκτικότητες. Πρέπει να δοθεί προσοχή να μην εφαρμόσει το Picato 500 μg/g γέλη στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μία υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης τοπικών δερματικών αντιδράσεων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να πλένουν τα χέρια τους με σαπούνι και νερό, αμέσως μετά την εφαρμογή του Picato, και μεταξύ των τοπικών εφαρμογών εάν δύο διαφορετικές περιοχές απαιτούν διαφορετικές περιεκτικότητες. Εάν η θεραπεία αφορά στα χέρια, θα πρέπει να πλένεται μόνο το ακροδάκτυλο που χρησιμοποιείται για την εφαρμογή της γέλης.

Το πλύσιμο και το άγγιγμα της υπό θεραπεία περιοχής θα πρέπει να αποφεύγεται για ένα διάστημα 6 ωρών μετά την εφαρμογή του Picato. Μετά από αυτή την περίοδο, η υπό θεραπεία περιοχή θα πρέπει να πλυθεί με τη χρήση ήπιου σαπουνιού και νερού.

Το Picato δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως μετά που θα κάνετε μπάνιο ή λιγότερο από 2 ώρες πριν την κατάκλιση.

Η υπό θεραπεία περιοχή δεν θα πρέπει να καλύπτεται με στεγανούς επιδέσμους μετά την εφαρμογή του Picato.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έκθεση στον οφθαλμό

Η επαφή με τους οφθαλμούς μπορεί να προκαλέσει χημική επιπεφυκίτιδα και εγκαύματα του κερατοειδούς. Οι ασθενείς θα πρέπει να πλένουν τα χέρια τους σχολαστικά μετά την εφαρμογή της γέλης και μετά από οποιαδήποτε επαφή με την υπό θεραπεία περιοχή, για να αποφευχθεί η ακούσια μεταφορά της γέλης στους οφθαλμούς. Εάν προκύψει έκθεση κατά λάθος, οι οφθαλμοί θα πρέπει να ξεπλένονται αμέσως με μεγάλη ποσότητα νερού και ο ασθενής θα πρέπει να αναζητά ιατρική φροντίδα όσο το δυνατόν συντομότερα. Οφθαλμικές διαταραχές όπως οφθαλμικός πόνος, οίδημα βλεφάρων και περικογχικό οίδημα θα πρέπει να αναμένεται να παρατηρηθούν μετά την κατά λάθος έκθεση του οφθαλμού στο Picato (βλέπε παράγραφο 4.8).

Κατάποση

Το Picato δεν πρέπει να καταπίνεται. Εάν προκύψει κατάποση κατά λάθος, ο ασθενής θα πρέπει να

πιεί μεγάλη ποσότητα νερού και να ζητήσει ιατρική περίθαλψη.

Γενικά

Η χορήγηση του Picato δεν συνιστάται έως ότου το δέρμα έχει επουλωθεί από τη θεραπεία με οποιοδήποτε προηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ή χειρουργική θεραπεία και δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ανοικτά τραύματα ή σε δέρμα με βλάβες όπου ο επιδερμικός φραγμός έχει διαταραχθεί.

Το Picato δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κοντά στα μάτια, στο εσωτερικό των ρουθουνιών, στο εσωτερικό των αυτιών ή στα χείλη.

Τοπικές δερματικές αντιδράσεις

Τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως ερύθημα, απολέπιση και εφελκίδες, θα αναμένεται να παρατηρηθούν μετά τη δερματική εφαρμογή του Picato (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις είναι παροδικές και συνήθως εμφανίζονται εντός 1 ημέρας από την έναρξη της θεραπείας, ενώ η έντασή τους κορυφώνεται έως και 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις συνήθως υποχωρούν εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας σε περιοχές στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής και εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας σε περιοχές στον κορμό και τα άκρα.

Η θεραπευτική επίδραση ενδέχεται να μη μπορεί να αξιολογηθεί επαρκώς έως την υποχώρηση των τοπικών δερματικών αντιδράσεων.

Έκθεση στον ήλιο

Έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας στο δέρμα μετά από μία ή και πολλαπλές εφαρμογές ingenol mebutate γέλης, 100 µg/g. Η ingenol mebutate γέλη δεν επέδειξε οποιαδήποτε δυνατότητα πρόκλησης φωτοερεθισμού ή φωτοαλλεργικών επιδράσεων. Ωστόσο, λόγω της φύσης της νόσου, η υπερβολική έκθεση στο φως του ηλίου (συμπεριλαμβανομένου του τεχνητού μαυρίσματος) θα πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται.

Κερατοακάνθωμα, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, νόσος του Bowen, καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο

Οι αναφορές κερατοακανθώματος, βασικοκυτταρικού καρκινώματος, νόσου του Bowen, καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο εμφανιζόμενων εντός της υπό θεραπεία περιοχής έχουν ληφθεί από μία μετά την έγκριση κλινική δοκιμή (βλ. παράγραφο 5.1) και από μετά την κυκλοφορία, με χρόνο έναρξης που κυμαίνεται από εβδομάδες έως μήνες μετά τη χρήση της ingenol mebutate γέλης. Το Ingenol mebutate θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας του δέρματος. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς να είναι σε εγρήγορση για τυχόν βλάβες που αναπτύσσονται εντός της υπό θεραπεία περιοχής και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανισθούν.

Χειρισμός της ακτινικής κεράτωσης

Βλάβες κλινικά ατυπικές για ακτινική κεράτωση ή ύποπτες για κακοήθεια θα πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία για να προσδιορισθεί η κατάλληλη θεραπεία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Οι αλληλεπιδράσεις με συστηματικώς απορροφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα θεωρούνται μη πιθανές, καθώς το Picato δεν απορροφάται συστηματικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του ingenol mebutate σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ελαφρά εμβρυϊκή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι κίνδυνοι για τους ανθρώπους που λαμβάνουν δερματική θεραπεία με ingenol mebutate θεωρούνται απίθανοι, καθώς το Picato δεν απορροφάται συστηματικά. Ως μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Picato κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν αναμένονται επιδράσεις στο θηλάζον νεογνό/βρέφος, καθώς το Picato δεν απορροφάται συστηματικά. Η μητέρα που θηλάζει θα πρέπει να ενημερώνεται ότι η σωματική επαφή του νεογνού/βρέφους της και της υπό θεραπεία περιοχής πρέπει να αποφεύγεται για ένα διάστημα 6 ωρών μετά την εφαρμογή του Picato.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες επίδρασης στη γονιμότητα με το ingenol mebutate.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Picato δεν έχει ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι τοπικές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του ερυθρήματος, της απολέπισης, των εφελκίδων, του οιδήματος, του σχηματισμού φυσαλίδων/φλυκταινών και της διάβρωσης/εξέλκωσης στη θέση εφαρμογής του ingenol mebutate γέλης, βλ. πίνακα 1 για τους όρους του MedDRA. Μετά την εφαρμογή του ingenol mebutate, οι περισσότεροι ασθενείς (>95%) εμφάνισαν μία ή περισσότερες τοπικές δερματικές αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί λοίμωξη στο σημείο της εφαρμογής όταν η υπό θεραπεία περιοχή είναι το πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής.

Πίνακας με λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ο πίνακας 1 αφορά την έκθεση στο Picato 150 μg/g ή 500 μg/g, 499 ασθενών με ακτινική κεράτωση που είχαν λάβει θεραπεία σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3, στις οποίες είχαν ενταχθεί συνολικά 1.002 ασθενείς και μετά την κυκλοφορία αναφορές. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία (περιοχή 25 cm²) με Picato σε συγκεντρώσεις 150 μg/g ή 500 μg/g ή εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως για 3 ή 2 διαδοχικές ημέρες, αντίστοιχα.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά MedDRA κατηγορία οργανικό σύστημα και ανατομική τοποθεσία.

Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης προσδιορίζονται βάσει της ακόλουθης συνθήκης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$); συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$); όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$); σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$); πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά MedDRA Οργανικό Σύστημα Ταξινόμηση		
	Συχνότητα	
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πρόσωπο και τριχωτό της κεφαλής	Κορμός και άκρα
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις		
Φλύκταινες στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Λοίμωξη στη θέση εφαρμογής	Συχνή	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος)	Μη γνωστή	Μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Κεφαλαλγία	Συχνή	

Οφθαλμικές Διαταραχές*		
Οίδημα βλεφάρων	Συχνή	
Περικογχικό οίδημα	Συχνή	
Χημική επιπεφυκίτιδα, εγκαύματα του κερατοειδούς**	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Οφθαλμικός πόνος	Όχι συχνή	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Διάβρωση στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Φυσαλίδες στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Οίδημα στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Απολέπιση στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Εφελκίδες στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Ερύθημα στη θέση εφαρμογής	Πολύ συχνή	Πολύ συχνή
Πόνος στη θέση εφαρμογής ***	Πολύ συχνή	Συχνή
Κνησμός στη θέση εφαρμογής	Συχνή	Συχνή
Ερεθισμός στη θέση εφαρμογής	Συχνή	Συχνή
Απέκκριμα στη θέση εφαρμογής	Όχι συχνή	
Παραίσθησία στη θέση εφαρμογής	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Έλκος στη θέση εφαρμογής	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Μεταβολές χρώσης της θέσης εφαρμογής	Όχι συχνή	Όχι συχνή
Θερμότητα στη θέση εφαρμογής		Όχι συχνή
Δημιουργία ουλής στη θέση εφαρμογής	Σπάνια	Σπάνια

*: Οίδημα στη θέση εφαρμογής στο πρόσωπο ή στα τριχωτά της κεφαλής μπορεί να μετακυληθεί προς την περιοχή των ματιών

** : Κατά λάθος έκθεση στον οφθαλμό: Μετά την κυκλοφορία έχουν ληφθεί αναφορές για χημική επιπεφυκίτιδα και έγκαυμα του κερατοειδούς σε σχέση με την κατά λάθος έκθεση στον οφθαλμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4 για πρόληψη της έκθεσης στον οφθαλμό)

***: Συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος καύσου στη θέση εφαρμογής.

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η συχνότητα εμφάνισης τοπικών δερματικών αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν σε συχνότητα >1% τόσο στο «πρόσωπο/τριχωτό της κεφαλής» όσο και στον «κορμό/άκρα», αντιστοίχως είναι: ερύθημα στη θέση εφαρμογής (94% και 92%), απολέπιση στη θέση εφαρμογής (85% και 90%), εφελκίδες στη θέση εφαρμογής (80% και 74%), οίδημα στη θέση εφαρμογής (79% και 64%), φυσαλίδες στη θέση εφαρμογής (13% και 20%), φλύκταινες στη θέση εφαρμογής (43% και 23%) και διάβρωση στη θέση εφαρμογής (31% και 25%).

Σοβαρές τοπικές δερματικές αντιδράσεις εμφανίζονται με συχνότητα 29% στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής και με ποσοστό 17% στον κορμό και τα άκρα. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών τοπικών δερματικών αντιδράσεων που εμφανίζονται σε συχνότητα >1% τόσο στο «πρόσωπο/τριχωτό της κεφαλής» όσο και στο «κορμό/άκρα» αντιστοίχως είναι: ερύθημα στη θέση εφαρμογής (24% και 15%), απολέπιση στη θέση εφαρμογής (9% και 8%), εφελκίδες στη θέση εφαρμογής (6% και 4%), οίδημα στη θέση εφαρμογής (5% και 3%) και φλύκταινες στη θέση εφαρμογής (5% και 1%).

Μακροχρόνια παρακολούθηση

Συνολικά 198 ασθενείς με πλήρη κάθαρση κατά την ημέρα 57 (184 που έλαβαν θεραπεία με Picato και 14 που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο) τέθηκαν υπό παρακολούθηση για ένα επιπρόσθετο διάστημα 12 μηνών. Σε μία άλλη μελέτη, 329 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αρχικά θεραπεία με κρυοθεραπεία στο πρόσωπο/τριχωτό της κεφαλής τυχαιοποιήθηκαν μετά από τρεις εβδομάδες είτε σε Picato 150 μg/g (n=158) ή εικονικό φάρμακο (n=150) για 3 ημέρες στην ίδια περιοχή. 149 ασθενείς στην ομάδα του Picato και 140 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρακολούθηθηκαν για

12 μήνες. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη 450 ασθενείς έλαβαν αρχικά θεραπεία με Picato 150 μg/g, από αυτούς 134 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα δεύτερο θεραπευτικό κύκλο με Picato 150 μg/g και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για έως 12 μήνες μετά την πρώτη θεραπεία. Αυτά τα αποτελέσματα δεν μετέβαλαν το προφίλ ασφαλείας του Picato (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με το Picato μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια αύξηση της συχνότητας των τοπικών δερματικών αντιδράσεων. Ο χειρισμός της υπερδοσολογίας θα πρέπει να περιλαμβάνει τη θεραπεία των κλινικών συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβιοτικά και χημειοθεραπευτικά για δερματολογική χρήση, άλλα χημειοθεραπευτικά, κωδικός ATC: D06BX02.

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης του ingenol mebutate για χρήση στην ακτινική κεράτωση αναμένεται να χαρακτηριστεί πλήρως. *In vivo* και *in vitro* μοντέλα έχουν δείξει έναν διπλό μηχανισμό δράσης για τις επιδράσεις του ingenol mebutate: 1) επαγωγή κυτταρικού θανάτου στις τοπικές βλάβες και 2) προαγωγή μίας φλεγμονώδους αντίδρασης που χαρακτηρίζεται από τοπική παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών και διήθηση των ανοσοεπαρκών κυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αποτελέσματα από δύο κλινικές μελέτες για τις βιολογικές επιδράσεις του ingenol mebutate έχουν δείξει ότι τοπική χορήγηση προκαλεί επιδερμική νέκρωση και έντονη φλεγμονώδη αντίδραση τόσο στην επιδερμίδα όσο και στο ανώτερο χόριο του υπό θεραπεία δέρματος, που κυριαρχείται από διήθηση T κυττάρων, ουδετερόφιλων και μακροφάγων. Σπανίως παρατηρήθηκε νέκρωση του χορίου. Το προφίλ έκφρασης των γονιδίων της δερματικής βιοψίας από τις υπό θεραπεία περιοχές υποδηλώνει φλεγμονώδεις αντιδράσεις και αντίδραση σε τραυματισμό, το οποίο είναι σύμφωνο με τις ιστολογικές αξιολογήσεις.

Μη διηθητική εξέταση του υπό θεραπεία δέρματος από μικροσκοπήση συνεστιακής ανάκλασης έδειξε ότι οι δερματικές μεταβολές που προκαλούνται από το ingenol mebutate είναι αναστρέψιμες, με σχεδόν πλήρη ομαλοποίηση όλων των προσμετρούμενων παραμέτρων κατά την ημέρα 57 μετά τη θεραπεία, το οποίο υποστηρίζεται επίσης από κλινικά ευρήματα και μελέτες σε ζώα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Picato 150 μg/g, χορηγούμενου στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής για 3 διαδοχικές ημέρες, μελετήθηκε σε δύο διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, στις οποίες εντάχθηκαν 547 ενήλικοι ασθενείς. Παρομοίως, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Picato 500 μg/g, χορηγούμενου στον κορμό και τα άκρα για 2 διαδοχικές ημέρες, μελετήθηκε σε δύο διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, στις οποίες εντάχθηκαν 458 ενήλικοι ασθενείς. Οι ασθενείς παρέμειναν στις μελέτες για μία περίοδο παρακολούθησης 8 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας επέστρεφαν για κλινική παρατήρηση και παρακολούθηση της ασφάλειας. Η αποτελεσματικότητα, η οποία μετρήθηκε ως ποσοστό πλήρους και μερικής κάθαρσης, καθώς επίσης και ως διάμεση ποσοστιαία μείωση, αξιολογήθηκε κατά την ημέρα 57 (βλ. πίνακα 2).

Οι ασθενείς παρουσίαζαν 4 έως 8 κλινικά τυπικές, ορατές, διακριτές, μη υπερκερατωσικές, μη υπερτροφικές βλάβες ακτινικής κεράτωσης εντός μίας συνεχούς υπό θεραπεία περιοχής 25 cm² στο πρόσωπο ή το τριχωτό της κεφαλής ή στον κορμό ή τα άκρα. Σε κάθε προγραμματισμένη ημέρα χορήγησης δοσολογίας, η γέλη της μελέτης εφαρμόζοταν σε ολόκληρη την υπό θεραπεία περιοχή. Το ποσοστό συμμόρφωσης ήταν υψηλό, με το 98% των ασθενών να ολοκληρώνουν τις μελέτες αυτές. Η ηλικία των ασθενών της μελέτης κυμαινόταν από 34 έως 89 ετών (μέση ηλικία 64 και 66 ετών, αντίστοιχα, για τις δύο περιεκτικότητες) και το 94% είχαν τύπο δέρματος Fitzpatrick I, II ή III.

Κατά την ημέρα 57, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Picato είχαν υψηλότερα ποσοστά πλήρους και μερικής κάθαρσης από ό,τι οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο ($p<0,001$). Η διάμεση εκατοστιαία μείωση των βλαβών ακτινικής κεράτωσης ήταν υψηλότερη στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με ingenol mebutate σε σύγκριση με εκείνη του εικονικού φαρμάκου (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2 Ποσοστά ασθενών με πλήρη και μερική κάθαρση και διάμεση εκατοστιαία (%) μείωση βλάβης στην ακτινική κεράτωση				
	Πρόσωπο και τριχωτό της κεφαλής		Κορμός και άκρα	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Εικονικό φάρμακο (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Εικονικό φάρμακο (n=232)
Ποσοστό Πλήρους Κάθαρσης ^a	42,2% ^δ	3,7%	34,1% ^δ	4,7%
Ποσοστό Μερικής Κάθαρσης ^β (≥ 75%)	63,9% ^δ	7,4%	49,1% ^δ	6,9%
Διάμεση % Μείωση ^γ	83%	0%	75%	0%

^a Το ποσοστό πλήρους κάθαρσης ορίστηκε ως η αναλογία των ασθενών με μηδενικές κλινικά ορατές βλάβες ακτινικής κεράτωσης στην υπό θεραπεία περιοχή.
^β Το ποσοστό μερικής κάθαρσης ορίστηκε ως το ποσοστό των ασθενών στους οποίους 75% ή περισσότερο των βλαβών ακτινικής κεράτωσης θεραπεύτηκαν σε σύγκριση με τον αρχικό αριθμό βλαβών.
^γ Διάμεση εκατοστιαία (%) μείωση στις βλάβες ακτινικής κεράτωσης σε σχέση με την έναρξη.
^δ $p<0,001$, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μέσω λογιστικής παλινδρόμησης με τη θεραπεία, τη μελέτη και την ανατομική εντόπιση.

Το επίπεδο της αποτελεσματικότητας κυμαινόταν μεταξύ των επιμέρους ανατομικών εντοπίσεων. Σε κάθε εντόπιση τα ποσοστά πλήρους και μερικής κάθαρσης ήταν υψηλότερα στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με ingenol mebutate σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (βλέπε πίνακα 3 και 4).

Πίνακας 3 Αριθμός και εκατοστιαία αναλογία (95% CI) ατόμων με επίτευξη πλήρους και μερικής κάθαρσης κατά την ημέρα 57 από ανατομική εντόπιση προσώπου και τριχωτού της κεφαλής				
	Πλήρης Κάθαρση		Μερική Κάθαρση (≥ 75%)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Εικονικό φάρμακο (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Εικονικό φάρμακο (n=270)
Πρόσωπο	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Τριχωτό της κεφαλής	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Πίνακας 4 Αριθμός και εκατοστιαία αναλογία (95% CI) ατόμων με επίτευξη πλήρους και μερικής κάθαρσης κατά την ημέρα 57 από ανατομική εντόπιση κορμού και άκρων				
	Πλήρης Κάθαρση		Μερική Κάθαρση (≥ 75%)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	Εικονικό φάρμακο	Picato 500 µg/g (n=226)	Εικονικό φάρμακο

		(n=232)		(n=232)
Βραχίονας	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Πίσω μέρος του χεριού	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Στήθος	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Άλλο ^α	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)
^α Άλλο περιλαμβάνει ώμο, πλάτη, πόδι.				

Η ασφάλεια της θεραπείας με Picato 150 µg/g για 3 ημέρες ή της θεραπείας με Picato 500 µg/g για 2 ημέρες αξιολογήθηκε έως και την ημέρα 57, η πλειονότητα των αναφερόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων και οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις ήταν ήπιες έως μέτριες σε ένταση και όλες υποχώρησαν χωρίς επακόλουθα.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αναφερθείσες από τους ασθενείς εκβάσεις παρατηρήθηκαν υπέρ των ασθενών που λάμβαναν Picato σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Υψηλότερες μέσες συνολικές βαθμολογίες ικανοποίησης από τον ασθενή, υποδηλώνοντας ένα υψηλότερο επίπεδο συνολικής ικανοποίησης, παρατηρήθηκαν στις ομάδες του ingenol mebutate σε σύγκριση με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$), όπως μετρήθηκαν με το Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM).

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα

Τρεις προοπτικές μελέτες παρατήρησης με μακροχρόνια παρακολούθηση 1 έτους διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της διατηρούμενης αποτελεσματικότητας με βάση την εμφάνιση υποτροπής των βλαβών ακτινικής κεράτωσης στο υπό θεραπεία πεδίο, καθώς και της ασφάλειας σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με Picato. Σε μία μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Picato 150 µg/g στο πρόσωπο ή το τριχωτό της κεφαλής για 3 ημέρες και σε δύο μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Picato 500 µg/g στον κορμό ή τα άκρα για 2 ημέρες. Μόνο εκείνοι οι ασθενείς που είχαν πετύχει πλήρη κάθαρση στην υπό θεραπεία περιοχή κατά την ολοκλήρωση των μελετών φάσης 3 (ημέρα 57) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ένταξη στη φάση μακροχρόνιας παρακολούθησης. Οι ασθενείς τέθηκαν υπό παρακολούθηση ανά 3 μήνες για 12 μήνες (βλ. πίνακα 5).

Πίνακας 5 Ποσοστό υποτροπής βλαβών ακτινικής κεράτωσης		
	Picato γέλη 150 µg/g Πρόσωπο και τριχωτό της κεφαλής (n=108)	Picato γέλη 500 µg/g Κορμός και άκρα (n=76^γ)
Ποσοστό Υποτροπής στους 12 μήνες Εκτίμηση KM (95% CI) ^α	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Ποσοστό ^β Υποτροπής με βάση τις Βλάβες στος 12 μήνες Μέση τιμή (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
^α Το ποσοστό υποτροπής είναι η εκτίμηση Kaplan-Meier (KM) κατά την στοχευόμενη ημερομηνία της επίσκεψης της μελέτης, εκφρασμένο ως εκατοστιαία αναλογία (95% CI). Η υποτροπή ορίστηκε ως οποιαδήποτε ταυτοποιημένη βλάβη ακτινικής κεράτωσης στην προηγούμενως αντιμετωπισθείσα περιοχή για ασθενείς που πέτυχαν πλήρη κάθαρση κατά την ημέρα 57 στις προηγούμενες μελέτες φάσης 3. ^β Το ποσοστό υποτροπής με βάση τις βλάβες για κάθε ασθενή ορίστηκε ως η αναλογία του αριθμού των βλαβών ακτινικής κεράτωσης στους 12 μήνες προς τον αριθμό των βλαβών κατά την έναρξη στις προηγούμενες φάση 3 μελέτες. ^γ Από αυτούς, 38 άτομα είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 και 38 άτομα είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία σε μία μη ελεγχόμενη φάση 3 μελέτη.		

Κίνδυνος εξέλιξης σε καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο

Κατά την ολοκλήρωση της μελέτης (ημέρα 57), το ποσοστό καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο (SCC) που αναφέρθηκε στην υπό θεραπεία περιοχή ήταν συγκρίσιμο μεταξύ ασθενών που λάμβαναν

θεραπεία με ingenol mebutate γέλη (0,3%, 3 από 1.165 ασθενείς) και ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,3%, 2 από 632 ασθενείς) στις κλινικές μελέτες ακτινικής κεράτωσης που διεξήχθησαν με ingenol mebutate γέλη.

Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (SCC) στην υπό θεραπεία περιοχή δεν αναφέρθηκε σε οποιονδήποτε ασθενή (0 από 184 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ingenol mebutate γέλη) στις τρεις προοπτικές μελέτες παρατήρησης με μακροχρόνια παρακολούθηση 1 έτους.

Εμπειρία με περισσότερο από ένα θεραπευτικό κύκλο

Σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, χορηγήθηκαν έως και δύο θεραπευτικοί κύκλοι με Picato 150 μg/g σε 450 ασθενείς με 4-8 βλάβες ΑΚ σε μία υπό θεραπεία περιοχή 25 cm² στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής. Οι ασθενείς, στους οποίους ο πρώτος θεραπευτικός κύκλος δεν οδήγησε σε πλήρη κάθαρση όλων των ΑΚ στην υπό θεραπεία περιοχή μετά από 8 εβδομάδες, τυχαιοποιήθηκαν σε ένα ακόμη θεραπευτικό κύκλο με Picato ή με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς στους οποίους ο πρώτος θεραπευτικός κύκλος οδήγησε σε πλήρη κάθαρση παρατηρήθηκαν στις 26 και 44 εβδομάδες και τυχαιοποιήθηκαν σε ένα δεύτερο θεραπευτικό κύκλο εάν είχαν υποτροπή στο πεδίο. Σε όλους τους ασθενείς, η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκε 8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση. Ο πρώτος θεραπευτικός κύκλος, υπό την ένδειξη του φαρμάκου, είχε ως αποτέλεσμα πλήρη κάθαρση σε ποσοστό 62% (277/450). Τα αποτελέσματα του τυχαιοποιημένου και τυφλά δεύτερου θεραπευτικού κύκλου παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6 Πλήρης κάθαρση^a του πεδίου 8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και στο 12^ο Μήνα				
	«Ανθεκτικό» πεδίο^γ		Υποτροπή στο πεδίο^γ	
	Picato 150 μg/g γέλη (n=92)	Εικονικό φάρμακο (n=499)	Picato 150 μg/g γέλη (n=42)	Εικονικό φάρμακο (n=20)
8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση	47% (43) (p=0,001 ^β)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^β)	25% (5)
12 ^{ος} Μήνας	18% (17) (p=0,016 ^β)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^β)	15% (3)

^a Ως ποσοστό πλήρους κάθαρσης ορίστηκε η αναλογία των ασθενών με καμία κλινικά ορατή βλάβη ακτινικής κεράτωσης στην υπό θεραπεία περιοχή.

^β Το Cochran-Mantel-Haenszel test για το Picato 150 μg/g γέλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, προσαρμοσμένο στην ανατομική τοποθεσία (πρόσωπο/τριχωτό της κεφαλής) και τη χώρα.

^γ Ασθενείς, στους οποίους ο πρώτος θεραπευτικός κύκλος δεν οδήγησε σε πλήρη κάθαρση όλων των ΑΚ στην υπό θεραπεία περιοχή.

^δ Ασθενείς στους οποίους ο πρώτος θεραπευτικός κύκλος οδήγησε σε πλήρη κάθαρση και που είχαν υποτροπή στην υπό θεραπεία περιοχή είτε την εβδομάδα 26 ή την 44.

Ακτινική Κεράτωση στο Πρόσωπο και στο Τριχωτό της Κεφαλής, διαδοχική χρήση μετά από κρυοθεραπεία

Σε μία μελέτη με δύο σκέλη, 329 ενήλικες ασθενείς με ΑΚ στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με Picato γέλη, 150 μg/g ή σε εικονικό φάρμακο 3 εβδομάδες μετά από την κρυοθεραπεία όλων των ορατών βλαβών στην υπό θεραπεία περιοχή. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς με 4 έως 8 κλινικά τυπικές, ορατές, διακριτές μη-υπερτροφικές και μη-υπερκερατωσικές βλάβες ΑΚ εντός της ίδιας θεραπευτικής περιοχής των 25 cm².

Έντεκα εβδομάδες μετά από την έναρξη θεραπείας η οποία είναι 8 εβδομάδες μετά το Picato γέλη ή το εικονικό φάρμακο, το ποσοστό πλήρους κάθαρσης ήταν 61% μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε Picato γέλη και 49% μεταξύ των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Στους 12 μήνες, τα ποσοστά πλήρους κάθαρσης σε αυτές τις ομάδες ήταν 31% και 19% αντιστοίχως. Η ποσοστιαία μείωση της καταμέτρησης των βλαβών ΑΚ στην ομάδα του Picato ήταν 83% στις 11 εβδομάδες και 57% στους 12 μήνες, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 78% στις 11 εβδομάδες και 42% στους 12 μήνες. Ο μέσος αριθμός ΑΚ στην ομάδα του Picato ήταν 5,7 κατά την έναρξη, 0,8 την 11^η εβδομάδα και 0,9 τον 12^ο μήνα σε αντίθεση με τα 5,8, 1,0 και 1,2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε αυτά τα χρονικά σημεία.

Τα αποτελέσματα ασφαλείας από τη μελέτη ήταν συγκρίσιμα με το προφίλ ασφαλείας του Picato

γέλη, 150 μg/g ως μονοθεραπεία.

Εμπειρία με τη θεραπεία σε μεγαλύτερη περιοχή

Σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της συστηματικής έκθεσης, Picato 500 μg/g, από 4 σωληνάρια, εφαρμόστηκε σε μία συνεχή υπό θεραπεία περιοχή 100 cm² ημερησίως για 2 διαδοχικές ημέρες. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν απουσία οποιασδήποτε συστηματικής απορρόφησης.

Το Picato 500 μg/g ήταν καλά ανεκτό όταν εφαρμόστηκε σε μία συνεχή υπό θεραπεία περιοχή 100 cm² στον κορμό και τα άκρα.

Σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με ΑΚ στον κορμό και τα άκρα, ένα ερευνητικό προϊόν με ingenol mebutate γέλη 600 μg/g εφαρμόστηκε μία φορά την ημέρα για 2, 3, ή 4 ημέρες σε μια περιοχή του δέρματος 250 cm². Η δοκιμή περιελάμβανε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με σοβαρά κατεστραμμένο από τον ήλιο δέρμα. Τα 12 από τα 163 άτομα τα οποία έλαβαν θεραπεία με ένα ερευνητικό προϊόν ingenol mebutate, ανέφεραν 16 περιστατικά όγκων του δέρματος εντός της υπό θεραπεία περιοχής (1 SCC, 1 νόσο του Bowen και 14 κερατοακανθώματα κατόπιν συγκεντρωτικής ιστολογικής επισκόπησης) σε σύγκριση με 0/61 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Picato σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ακτινική κεράτωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Πληθυσμός ηλικιωμένων ασθενών

Από τους 1.165 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Picato στις κλινικές μελέτες ακτινικής κεράτωσης που διεξήχθησαν με ingenol mebutate γέλη, 656 ασθενείς (56%) ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, ενώ 241 ασθενείς (21%) ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των νεότερων ασθενών και των ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το συστηματικό φαρμακοκινητικό προφίλ του ingenol mebutate και των μεταβολιτών του δεν έχει χαρακτηριστεί στον άνθρωπο, λόγω της απουσίας επιπέδων στο αίμα που μπορούν να προσδιοριστούν ποσοτικά μετά τη δερματική χορήγηση.

Απορρόφηση

Δεν ανιχνεύθηκε συστηματική απορρόφηση στο κατώτερο όριο ανίχνευσης (0,1 ng/mL) ή πάνω από αυτό όταν Picato 500 μg/g από 4 σωληνάρια εφαρμόστηκε σε μία περιοχή 100 cm² στο οπίσθιο τμήμα του αντιβραχίου σε ασθενείς με ακτινική κεράτωση άπαξ ημερησίως για 2 διαδοχικές ημέρες.

Αποτελέσματα in vitro μελέτης κατέδειξαν ότι το ingenol mebutate δεν αναστέλλει ούτε επάγει τις ισομορφές του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Οι μη κλινικές μελέτες ασφαλείας κατέδειξαν ότι η δερματική χορήγηση ingenol mebutate γέλης είναι καλά ανεκτή, με οποιοδήποτε ερεθισμό του δέρματος που είναι αναστρέψιμος και έναν αμελητέο κίνδυνο συστηματικής τοξικότητας υπό τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης.

Σε αρουραίους, το ingenol mebutate δεν σχετίστηκε με επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε ενδοφλέβιες (IV) δόσεις έως και 5 μg/kg/ημέρα (30 μg/m²/ημέρα). Σε κουνέλια, δεν σημειώθηκαν

μείζονες ανωμαλίες. Ήσσανος σημασίας εμβρυϊκές ανωμαλίες ή παραλλαγές παρατηρήθηκαν σε έμβρυα υπό θεραπεία θηλυκών ζώων σε δόσεις του 1 μg/kg/ημέρα (12 μg/m² /ημέρα).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ισοπροπυλική αλκοόλη
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Κιτρικό νάτριο
Βενζυλική αλκοόλη
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Τα σωληνάκια θα πρέπει να απορρίπτονται μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πολυστρωματικά σωληνάκια μίας δόσης με εσωτερικό στρώμα Πολυαιθυλενίου Υψηλής Πυκνότητας (HDPE) και αλουμίνιο ως το οριακό στρώμα. Πώματα από HDPE.

Το Picato 500 μg/g γέλη διατίθεται σε κουτί που περιέχει 2 σωληνάκια με 0,47 g γέλης έκαστο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/796/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Νοεμβρίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Ιουλίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων
LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιοσδήποτε επακόλουθος εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας: Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η συχνότητα εμφάνισης κακοήθους δερματικής πάθησης στην περιοχή της θεραπείας, ιδιαίτερα του καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής μελέτης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ingenol mebutate σε σύγκριση με το φορέα, για τουλάχιστον 18 μήνες παρακολούθησης. Η μελέτη πρέπει να βασίζεται σε συμφωνηθέν πρωτόκολλο.	

Η τελική έκθεση της μελέτης θα υποβληθεί:	31 Δεκεμβρίου 2024
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας: Προκειμένου να διερευνηθεί το ποσοστό των κακοηθειών του δέρματος (καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, νόσος του Bowen, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, κερατοακάνθωμα, κακοήθες μελάνωμα) σε ασθενείς με ακτινική κεράτωση που έλαβαν θεραπεία με ingenol mebutate, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης κοορτής που συγκρίνει ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ingenol mebutate, με ασθενείς που εκτίθενται σε άλλες θεραπείες για την ακτινική κεράτωση. Η τελική έκθεση της μελέτης θα υποβληθεί:	31 Δεκεμβρίου 2020

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 150 $\mu\text{g/g}$ ΓΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Picato 150 μικρογραμμάρια/γραμμάριο γέλη
ingenol mebutate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 150 μικρογραμμάρια ingenol mebutate. Κάθε σωληνάριο περιέχει 70 μικρογραμμάρια ingenol mebutate σε 0,47 g γέλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ισοπροπυλική αλκοόλη
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Κιτρικό νάτριο
Βενζυλική αλκοόλη
Κεκαθαρμένο ύδωρ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

γέλη

3 σωληνάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Δερματική χρήση.

Θα πρέπει να εκτυπώνεται στο εσωτερικό του καπακιού του κουτιού:



6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/796/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Picato 150 mcg/g

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN: {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 500 µg/g ΓΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Picato 500 μικρογραμμάρια/γραμμάριο γέλη
ingenol mebutate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 500 μικρογραμμάρια ingenol mebutate. Κάθε σωληνάριο περιέχει 235 μικρογραμμάρια ingenol mebutate σε 0,47 g γέλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ισοπροπυλική αλκοόλη
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Κιτρικό νάτριο
Βενζυλική αλκοόλη
Κεκαθαρμένο ύδωρ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

γέλη

2 σωληνάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Δερματική χρήση.

Θα πρέπει να εκτυπώνεται στο εσωτερικό του καπακιού του κουτιού:



6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/796/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Picato 500 mcg/g

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN: {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ 150 µg/g ΓΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Picato 150 µg/g γέλη
ingenol mebutate
Δερματική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,47 g

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδειά κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ 500 µg/g ΓΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Picato 500 µg/g γέλη
ingenol mebutate
Δερματική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,47 g

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Picato 150 μικρογραμμάρια/γραμμάριο γέλη ingenol mebutate

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Picato και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Picato
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Picato
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Picato
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Picato και ποια είναι η χρήση του

Το Picato περιέχει τη δραστική ουσία ingenol mebutate.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για την τοπική (στο δέρμα) θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης, η οποία ονομάζεται επίσης ηλιακή κεράτωση, σε ενήλικες. Οι ακτινικές κερατώσεις είναι τραχιές περιοχές του δέρματος, οι οποίες εμφανίζονται σε ανθρώπους που έχουν εκτεθεί σε υπερβολικό βαθμό στο φως του ήλιου κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Το Picato 150 μικρογραμμάρια/γραμμάριο γέλη χρησιμοποιείται για την ακτινική κεράτωση στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Picato

Μην χρησιμοποιήσετε το Picato

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο ingenol mebutate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Picato.

- Μη βάζετε το Picato στα μάτια σας. Πλύνετε τα χέρια σας σχολαστικά μετά την εφαρμογή της γέλης. Πλύνετε τα χέρια σας και πάλι αν τύχει να αγγίξετε την περιοχή που εφαρμόσατε τη γέλη. Προσέξτε να μη μεταφέρετε τη γέλη από την υπό θεραπεία περιοχή στα μάτια σας. Σε περίπτωση επαφής κατά λάθος, απομακρύνετε τη γέλη ξεπλένοντας με άφθονο νερό και αναζητήστε ιατρική βοήθεια το συντομότερο δυνατόν.
- Μην καταπιείτε αυτό το φάρμακο. Πιείτε άφθονο νερό εάν καταπιείτε κατά λάθος αυτό το φάρμακο και αναζητήστε ιατρική βοήθεια.
- Βεβαιωθείτε ότι το δέρμα σας έχει επουλωθεί από οποιαδήποτε προηγούμενη θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Μην εφαρμόσετε το Picato σε

- ανοικτά τραύματα ή σε δέρμα με βλάβες.
- Μην εφαρμόζετε αυτό το φάρμακο εσωτερικά, στην περιοχή κοντά στα μάτια, στο εσωτερικό των ρουθουνιών, στο εσωτερικό των αυτιών ή στα χείλη.
- Αποφύγετε όσο το δυνατόν περισσότερο το φως του ηλίου (συμπεριλαμβανομένου του τεχνητού μαυρίσματος).
- Να είστε σε εγρήγορση για τυχόν νέες λεπιδώδεις κόκκινες κηλίδες, ανοιχτές πληγές, αυξημένες ή ήπιες δερματικές επάρσεις εντός της υπό θεραπεία περιοχής. Σε περίπτωση που κάποια εμφανισθεί, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Αυτό το φάρμακο προορίζεται για τη θεραπεία μίας περιοχής των 25 cm² για τρεις ημέρες.
- Μην εφαρμόζετε περισσότερη γέλη από αυτή που σας συνέστησε ο γιατρός σας.
- Θα πρέπει να αναμένετε ότι θα έχετε τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως ερυθρότητα και οίδημα, μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν αυτές οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις γίνουν σοβαρές.

Παιδιά και έφηβοι

Ακτινική κεράτωση δεν παρουσιάζεται σε παιδιά και αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Picato

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Εάν έχετε χρησιμοποιήσει στο παρελθόν το Picato ή άλλα παρόμοια φάρμακα, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Πρέπει να αποφύγετε τη χρήση του Picato εάν είστε έγκυος.

Εάν θηλάζετε, αποφύγετε τη φυσική επαφή μεταξύ του μωρού και της υπο θεραπεία περιοχής για 6 ώρες μετά την εφαρμογή αυτού του φαρμάκου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο δεν έχει οποιαδήποτε επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Picato

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σας έχουν συνταγογραφηθεί δύο διαφορετικές περιεκτικότητες για θεραπεία δύο διαφορετικών περιοχών θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε τη συνιστώμενη περιεκτικότητα στη σωστή περιοχή. Μην εφαρμόσετε τα 500 μg/g γέλη στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε έντονες τοπικές δερματικές αντιδράσεις.

- Η θεραπεία για την ακτινική κεράτωση στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής είναι ένα σωληνάριο Picato των 150 μικρογραμμάρων/g γέλης (που περιέχει 70 μικρογραμμάρια ingenol mebutate) μία φορά την ημέρα για 3 διαδοχικές ημέρες.

Οδηγίες χρήσης:

- Ανοίγετε ένα νέο σωληνάριο κάθε φορά που χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο. Αφαιρέστε το πόμα από το σωληνάριο ακριβώς πριν από τη χρήση.
- Πιέστε τη γέλη από το σωληνάριο στο άκρο ενός από τα δάκτυλά σας.
- Εφαρμόστε το περιεχόμενο ενός σωληναρίου σε μία περιοχή με εμβαδό 25 cm² (π.χ. 5 cm x 5 cm).
- Επαλείψτε απαλά τη γέλη στην υπό θεραπεία περιοχή.

- Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει για 15 λεπτά. Αποφύγετε να αγγίζετε την υπό θεραπεία περιοχή για 6 ώρες μετά την εφαρμογή του φαρμάκου σας.
- Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό αμέσως μετά την εφαρμογή της γέλης, και επίσης μεταξύ των χορηγήσεων εάν συνταγογραφήθηκαν δύο διαφορετικές περιεκτικότητες για δύο διαφορετικές περιοχές. Μην εφαρμόσετε αυτό το φάρμακο αμέσως μετά από ντους ή λιγότερες από 2 ώρες πριν την κατάκλιση.
- Μην πλύνετε τις περιοχές στις οποίες εφαρμόσατε τη γέλη για τουλάχιστον 6 ώρες μετά την εφαρμογή του.
- Μην αγγίζετε την υπό θεραπεία περιοχή και μην αφήσετε οποιονδήποτε άλλον ή κάποιο κατοικίδιο να αγγίξει την υπό θεραπεία περιοχή για ένα διάστημα 6 ωρών μετά την εφαρμογή της γέλης.
- Μην καλύψετε την υπό θεραπεία περιοχή με αεροστεγείς ή υδατοστεγείς επιδέσμους μετά την εφαρμογή αυτού του φαρμάκου.
- Η πλήρης επίδραση του Picato μπορεί να εκτιμηθεί περίπου 8 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.



Εάν χρησιμοποιήσετε Picato για τη θεραπεία του αυχένα

Εάν περισσότερη από τη μισή υπό θεραπεία περιοχή εντοπίζεται στο *ανώτερο* τμήμα του αυχένα:

- Χρησιμοποιήστε Picato 150 μg/g γέλη (πρόσωπο και τριχωτό της κεφαλής)

Εάν περισσότερη από τη μισή υπό θεραπεία περιοχή εντοπίζεται στο *κατώτερο* τμήμα του αυχένα:

- Χρησιμοποιήστε Picato 500 μg/g γέλη (κορμό και άκρα)

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Picato από την κανονική

Πλύνετε την περιοχή με σαπούνι και νερό. Παρακαλείστε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εμφανίσετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Picato

Παρακαλώ επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν ξεχάσατε να χρησιμοποιήσετε το Picato.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει οίδημα του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού κατά τη χρήση αυτού του φαρμάκου. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι μη συνηθισμένη.

Μετά τη χρήση αυτού του φαρμάκου το δέρμα στο οποίο εφαρμόζεται είναι πιθανό να γίνει κόκκινο, να ξεφλουδίζει και να έχει εφελκίδες. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περισσότερο συχνά

συμβαίνουν εντός μιας ημέρας μετά την εφαρμογή αυτού του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιδεινωθούν για έως 1 εβδομάδα μετά που θα διακόψετε τη χρήση αυτού του φαρμάκου. Θα γίνουν συνήθως καλύτερα εντός 2 εβδομάδων από τότε που ξεκινήσατε τη θεραπεία.

Μπορεί να παρατηρηθεί λοίμωξη του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή (έχει αναφερθεί ως συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα, κατά τη θεραπεία στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής).

Οίδημα στη θέση εφαρμογής είναι πολύ συχνό (έχει αναφερθεί σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Οίδημα στη θέση εφαρμογής στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής μπορεί να μετακυληθεί προς την περιοχή των ματιών.

Στην περίπτωση που τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω γίνουν πιο έντονα πέραν της πρώτης εβδομάδας αφού έχετε σταματήσει τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ή αν παρατηρηθεί έκκριμα πύου, μπορεί να έχετε κάποια λοίμωξη και θα πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην υπό θεραπεία περιοχή, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Κάποιο τμήμα της εξωτερικής στιβάδας του δέρματός σας μπορεί να ξεφλουδίσει (επιφανειακή διάβρωση)
- Φυσαλίδες (κύστεις, φλύκταινες)
- Απολέπιση (αποφολίδωση)
- Εφελκίδες
- Ερυθρότητα λόγω διαστολής των μικρών αιμοφόρων αγγείων (ερύθημα)
- Πόνος (συμπεριλαμβανομένου του αισθητήριου καύσου στη θέση εφαρμογής)

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία στον κορμό και στα άκρα:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην υπό θεραπεία περιοχή, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Κάποιο τμήμα της εξωτερικής στιβάδας του δέρματός σας μπορεί να ξεφλουδίσει (επιφανειακή διάβρωση)
- Φυσαλίδες (κύστεις, φλύκταινες)
- Απολέπιση (αποφολίδωση)
- Εφελκίδες
- Ερυθρότητα λόγω διαστολής των μικρών αιμοφόρων αγγείων (ερύθημα)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Κνησμός (φαγούρα)
- Ερεθισμός

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Οίδημα της περιοχής γύρω από το μάτι (περικογχικό οίδημα)
- Οίδημα (πρήξιμο) του βλεφάρου σας
- Πονοκέφαλος

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα (παραισθησία)
- Ανοιχτές πληγές (έλκος)
- Απέκκριμα (έκκριμα) υγρού
- Μεταβολή στο χρώμα του δέρματος (μεταβολή χρώσης)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Οφθαλμικός πόνος
- Κάκωση ή ερεθισμός στην επιφάνεια του οφθαλμού (κερατοειδής χιτώνας, επιπεφυκότας) μετά από κατά λάθος έκθεση

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1000 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Δημιουργία ουλής

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία στον κορμό και στα άκρα:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Κνησμός (φαγούρα)
- Ερεθισμός
- Πόνος (συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος καύσου στη θέση εφαρμογής)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα (παραισθησία)
- Ανοιχτές πληγές (έλκος)
- Μεταβολή στο χρώμα του δέρματος (μεταβολή χρώσης)
- Θερμότητα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Κάκωση ή ερεθισμός στην επιφάνεια του οφθαλμού (κερατοειδής χιτώνας, επιπεφυκότας) μετά από κατά λάθος έκθεση

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1000 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Δημιουργία ουλής

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Picato

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο σωληνάριο μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C).

Για μία χρήση μόνο. Μην ξαναχρησιμοποιήσετε τα σωληνάρια μετά το άνοιγμά τους.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Picato

- Η δραστική ουσία είναι το ingenol mebutate. Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 150 μικρογραμμάρια ingenol mebutate. Κάθε σωληνάριο περιέχει 70 μικρογραμμάρια ingenol mebutate σε 0,47 g γέλης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ισοπροπυλική αλκοόλη, υδροξυαιθυλοκυτταρίνη, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, βενζυλική αλκοόλη, κεκαθαρισμένο ύδωρ.

Εμφάνιση του Picato και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Picato 150 μικρογραμμάρια/γραμμάριο γέλης είναι διανυγής και άχρωμη και κάθε κουτί περιέχει 3 σωληνάρια με 0,47 g γέλης έκαστο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

LEO Pharma 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Picato 500 μικρογραμμάρια/γραμμάριο γέλη ingenol mebutate

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Picato και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Picato
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Picato
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Picato
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Picato και ποια είναι η χρήση του

Το Picato περιέχει τη δραστική ουσία ingenol mebutate.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για την τοπική (στο δέρμα) θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης, η οποία ονομάζεται επίσης ηλιακή κεράτωση, σε ενήλικες. Οι ακτινικές κερατώσεις είναι τραχιές περιοχές του δέρματος, οι οποίες εμφανίζονται σε ανθρώπους που έχουν εκτεθεί σε υπερβολικό βαθμό στο φως του ήλιου κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Το Picato 500 μικρογραμμάρια/γραμμάριο γέλη χρησιμοποιείται για την ακτινική κεράτωση στο σώμα, τα μπράτσα, τα χέρια και τα πόδια.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Picato

Μην χρησιμοποιήσετε το Picato

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο ingenol mebutate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Picato.

- Μη βάλετε το Picato στα μάτια σας. Πλύνετε τα χέρια σας σχολαστικά μετά την εφαρμογή της γέλης. Πλύνετε τα χέρια σας και πάλι αν τύχει να αγγίξετε την περιοχή που εφαρμόσατε τη γέλη. Προσέξτε να μη μεταφέρετε τη γέλη από την υπό θεραπεία περιοχή στα μάτια σας. Σε περίπτωση επαφής κατά λάθος, απομακρύνετε τη γέλη ξεπλένοντας με άφθονο νερό και αναζητήστε ιατρική βοήθεια το συντομότερο δυνατόν.
- Μην καταπιείτε αυτό το φάρμακο. Πιείτε άφθονο νερό εάν καταπιείτε κατά λάθος αυτό το φάρμακο και αναζητήστε ιατρική βοήθεια.
- Βεβαιωθείτε ότι το δέρμα σας έχει επουλωθεί από οποιαδήποτε προηγούμενη θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Μην εφαρμόσετε το Picato σε

- ανοικτά τραύματα ή σε δέρμα με βλάβες.
- Μην εφαρμόζετε αυτό το φάρμακο εσωτερικά, στην περιοχή κοντά στα μάτια, στο εσωτερικό των ρουθουνιών, στο εσωτερικό των αυτιών ή στα χείλη.
- Αποφύγετε όσο το δυνατόν περισσότερο το φως του ηλίου (συμπεριλαμβανομένου του τεχνητού μαυρίσματος).
- Να είστε σε εγρήγορση για τυχόν νέες λεπιδώδεις κόκκινες κηλίδες, ανοιχτές πληγές, αυξημένες ή ήπιες δερματικές επάρσεις εντός της υπό θεραπεία περιοχής. Σε περίπτωση που κάποια εμφανισθεί, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Αυτό το φάρμακο προορίζεται για τη θεραπεία μίας περιοχής των 25 cm² για δύο ημέρες.
- Μην εφαρμόζετε περισσότερη γέλη από αυτή που σας συνέστησε ο γιατρός σας.
- Θα πρέπει να αναμένετε ότι θα έχετε τοπικές δερματικές αντιδράσεις, όπως ερυθρότητα και οίδημα, μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν αυτές οι τοπικές δερματικές αντιδράσεις γίνουν σοβαρές.

Παιδιά και έφηβοι

Ακτινική κεράτωση δεν παρουσιάζεται σε παιδιά και αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Picato

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Εάν έχετε χρησιμοποιήσει στο παρελθόν το Picato ή άλλα παρόμοια φάρμακα, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Πρέπει να αποφύγετε τη χρήση του Picato εάν είστε έγκυος.

Εάν θηλάζετε, αποφύγετε τη φυσική επαφή μεταξύ του μωρού και της υπό θεραπεία περιοχής για 6 ώρες μετά την εφαρμογή αυτού του φαρμάκου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο δεν έχει οποιαδήποτε επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Picato

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σας έχουν συνταγογραφηθεί δύο διαφορετικές περιεκτικότητες για θεραπεία δύο διαφορετικών περιοχών θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε τη συνιστώμενη περιεκτικότητα στη σωστή περιοχή. Μην εφαρμόσετε τα 500 μg/g γέλη στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε έντονες τοπικές δερματικές αντιδράσεις.

- Η θεραπεία για την ακτινική κεράτωση στο σώμα, τα μπράτσα, τα χέρια και τα πόδια είναι ένα σωληνάριο Picato των 500 μικρογραμμαρίων/g γέλης (που περιέχει 235 μικρογραμμάρια ingenol mebutate) μία φορά την ημέρα για 2 διαδοχικές ημέρες.

Οδηγίες χρήσης:

- Ανοίγετε ένα νέο σωληνάριο κάθε φορά που χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο. Αφαιρέστε το πόμα από το σωληνάριο ακριβώς πριν από τη χρήση.
- Πιέστε τη γέλη από το σωληνάριο στο άκρο ενός από τα δάκτυλά σας.
- Εφαρμόστε το περιεχόμενο ενός σωληναρίου σε μία περιοχή με εμβαδό 25 cm² (π.χ. 5 cm x 5 cm).
- Επαλείψτε απαλά τη γέλη στην υπό θεραπεία περιοχή.

- Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει για 15 λεπτά. Αποφύγετε να αγγίζετε την υπό θεραπεία περιοχή για 6 ώρες μετά την εφαρμογή του φαρμάκου σας.
- Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό αμέσως μετά την εφαρμογή της γέλης, και επίσης μεταξύ των χορηγήσεων εάν συνταγογραφήθηκαν δύο διαφορετικές περιεκτικότητες για δύο διαφορετικές περιοχές. Εάν η θεραπεία αφορά στα χέρια, θα πρέπει να πλύνετε μόνο το ακροδάκτυλο που χρησιμοποιήσατε για την εφαρμογή της γέλης.
- Μην εφαρμόσετε αυτό το φάρμακο αμέσως μετά από ντους ή λιγότερες από 2 ώρες πριν την κατάκλιση.
- Μην πλύνετε τις περιοχές στις οποίες εφαρμόσατε τη γέλη για τουλάχιστον 6 ώρες μετά την εφαρμογή του.
- Μην αγγίζετε την υπό θεραπεία περιοχή και μην αφήσετε οποιονδήποτε άλλον ή κάποιο κατοικίδιο να αγγίξει την υπό θεραπεία περιοχή για ένα διάστημα 6 ωρών μετά την εφαρμογή της γέλης.
- Μην καλύψετε την υπό θεραπεία περιοχή με αεροστεγείς ή υδατοστεγείς επιδέσμους μετά την εφαρμογή αυτού του φαρμάκου.
- Η πλήρης επίδραση του Picato μπορεί να εκτιμηθεί περίπου 8 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.



Εάν χρησιμοποιήσετε Picato για τη θεραπεία του αυχένα

Εάν περισσότερη από τη μισή υπό θεραπεία περιοχή εντοπίζεται στο *ανώτερο* τμήμα του αυχένα:

- Χρησιμοποιήστε Picato 150 μg/g γέλη (πρόσωπο και τριχωτό της κεφαλής)

Εάν περισσότερη από τη μισή υπό θεραπεία περιοχή εντοπίζεται στο *κατώτερο* τμήμα του αυχένα:

- Χρησιμοποιήστε Picato 500 μg/g γέλη (κορμό και άκρα)

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Picato από την κανονική

Πλύνετε την περιοχή με σαπούνι και νερό. Παρακαλείστε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εμφανίσετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Picato

Παρακαλώ επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν ξεχάσατε να χρησιμοποιήσετε το Picato.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει οίδημα του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού κατά τη χρήση αυτού του φαρμάκου. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι μη συνηθισμένη.

Μετά τη χρήση αυτού του φαρμάκου το δέρμα στο οποίο εφαρμόζεται είναι πιθανό να γίνει κόκκινο, να ξεφλουδίζει και να έχει εφελκίδες. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περισσότερο συχνά συμβαίνουν εντός μιας ημέρας μετά την εφαρμογή αυτού του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επιδεινωθούν για έως 1 εβδομάδα μετά που θα διακόψετε τη χρήση αυτού του φαρμάκου. Θα γίνουν συνήθως καλύτερα εντός 4 εβδομάδων από τότε που ξεκινήσατε τη θεραπεία.

Μπορεί να παρατηρηθεί λοίμωξη του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή (έχει αναφερθεί ως συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα, κατά τη θεραπεία στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής).

Οίδημα στη θέση εφαρμογής είναι πολύ συχνό (έχει αναφερθεί σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Οίδημα στη θέση εφαρμογής στο πρόσωπο ή στο τριχωτό της κεφαλής μπορεί να μετακυληθεί προς την περιοχή των ματιών.

Στην περίπτωση που τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω γίνουν πιο έντονα πέραν της πρώτης εβδομάδας αφού έχετε σταματήσει τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ή αν παρατηρηθεί έκκριμα πύου, μπορεί να έχετε κάποια λοίμωξη και θα πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην υπό θεραπεία περιοχή, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Κάποιο τμήμα της εξωτερικής στιβάδας του δέρματός σας μπορεί να ξεφλουδίζει (επιφανειακή διάβρωση)
- Φυσαλίδες (κύστεις, φλύκταινες)
- Απολέπιση (αποφολίδωση)
- Εφελκίδες
- Ερυθρότητα λόγω διαστολής των μικρών αιμοφόρων αγγείων (ερύθημα)
- Πόνος (συμπεριλαμβανομένου του αίσθηματος καύσου στη θέση εφαρμογής)

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία στον κορμό και στα άκρα:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην υπό θεραπεία περιοχή, μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Κάποιο τμήμα της εξωτερικής στιβάδας του δέρματός σας μπορεί να ξεφλουδίζει (επιφανειακή διάβρωση)
- Φυσαλίδες (κύστεις, φλύκταινες)
- Απολέπιση (αποφολίδωση)
- Εφελκίδες
- Ερυθρότητα λόγω διαστολής των μικρών αιμοφόρων αγγείων (ερύθημα)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Κνησμός (φαγούρα)
- Ερεθισμός

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Οίδημα της περιοχής γύρω από το μάτι (περικογχικό οίδημα)
- Οίδημα (πρήξιμο) του βλεφάρου σας

- Πονοκέφαλος

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα (παραίσθησία)
- Ανοιχτές πληγές (έλκος)
- Απέκκριμα (έκκριμα) υγρού
- Μεταβολή στο χρώμα του δέρματος (μεταβολή χρώσης)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Οφθαλμικός πόνος
- Κάκωση ή ερεθισμός στην επιφάνεια του οφθαλμού (κερατοειδής χιτώνας, επιπεφυκότας) μετά από κατά λάθος έκθεση

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1000 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Δημιουργία ουλής

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία στον κορμό και στα άκρα:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Κνησμός (φαγούρα)
- Ερεθισμός
- Πόνος (συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος καύσου στη θέση εφαρμογής)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα (παραίσθησία)
- Ανοιχτές πληγές (έλκος)
- Μεταβολή στο χρώμα του δέρματος (μεταβολή χρώσης)
- Θερμότητα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Κάκωση ή ερεθισμός στην επιφάνεια του οφθαλμού (κερατοειδής χιτώνας, επιπεφυκότας) μετά από κατά λάθος έκθεση

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1000 άτομα:

Στην υπό θεραπεία περιοχή:

- Δημιουργία ουλής

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Picato

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και

στο σωληνάριο μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C).

Για μία χρήση μόνο. Μην ξαναχρησιμοποιήσετε τα σωληνάρια μετά το άνοιγμά τους.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Picato

- Η δραστική ουσία είναι το ingenol mebutate. Κάθε γραμμάριο γέλης περιέχει 500 μικρογραμμάρια ingenol mebutate. Κάθε σωληνάριο περιέχει 235 μικρογραμμάρια ingenol mebutate σε 0,47 g γέλης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ισοπροπυλική αλκοόλη, υδροξυαιθυλοκυτταρίνη, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο, βενζυλική αλκοόλη, κεκαθαρισμένο ύδωρ.

Εμφάνιση του Picato και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Picato 500 μικρογραμμάρια/γραμμάριο γέλη είναι διαυγής και άχρωμη και κάθε κουτί περιέχει 2 σωληνάρια με 0,47 g γέλης έκαστο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Deutschland

Nederland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

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

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

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

France
LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
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

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

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

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România
LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

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

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

Suomi/Finland
LEO Pharma 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ingenol mebutate, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη το σκοπό της θεραπείας για ακτινική κεράτωση, ο οποίος είναι η πρόληψη της κακοήθειας του δέρματος, και λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των περιπτώσεων δερματικών όγκων που αναφέρθηκαν στο ingenol mebutate σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία, η PRAC έχει σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την επίπτωση του κινδύνου για δερματικούς όγκους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Picato. Η PRAC είναι της γνώμης ότι απαιτείται εκτενής επανεξέταση των επιπτώσεων όλων των διαθέσιμων δεδομένων που σχετίζονται με κακοήθειες του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων της μελέτης LP0041-63, σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Picato. Επιπλέον, οι πληροφορίες για το προϊόν θα πρέπει να μεταβάλλονται όσον αφορά την χρήση του ingenol mebutate και τον κίνδυνο κακοήθειας του δέρματος. Η PRAC συμφώνησε επίσης ότι απαιτείται ένα DHPC προκειμένου να μετριαστεί αυτός ο κίνδυνος.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ingenol mebutate, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ών) που περιέχει(-ουν) ingenol mebutate παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.