

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Picato 150 mikrograma/gram gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram gela sadrži 150 µg ingenol mebutata (ingenoli mebutas). Svaka tuba sadrži 70 µg ingenol mebutata u 0,47 g gela.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.
Bistar, bezbojan gel.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Picato je indiciran za kutano liječenje nehiperkeratotičke, nehipertrofičke aktiničke keratoze u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Aktinička keratoza na licu i vlasištu u odraslih

Jednu tubu Picato 150 µg/g gela (koja sadrži 70 µg ingenol mebutata) treba nanijeti jedanput dnevno na zahvaćeno područje tijekom 3 uzastopna dana.

Optimalan terapijski učinak može se procijeniti otprilike 8 tjedana nakon liječenja.

Ciklus liječenja lijekom Picato može se ponoviti ako se pri kontrolnom pregledu nakon 8 tjedana ustanovi nepotpun odgovor ili ako se lezije koje su se povukle pri tom pregledu ponovo pojave pri sljedećim pregledima.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Picato u pedijatrijskoj populaciji.

Starija populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.1).

Imunokompromitirani bolesnici

Klinički podaci o liječenju imunokompromitiranih bolesnika nisu dostupni, no ne očekuju se sistemski rizici budući da se ingenol mebutat ne apsorbira sistemski.

Način primjene

Sadržaj jedne tube pokriva liječeno područje od 25 cm² (npr. 5 cm x 5 cm). Tuba je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu i treba se baciti nakon upotrebe (vidjeti dio 6.6).

Gel iz tube treba istisnuti na vrh prsta i ravnomjerno razmazati po cijelom liječenom području te ga ostaviti da se suši 15 minuta. Sadržaj jedne tube treba upotrijebiti za jedno liječeno područje od 25 cm².

Samo za jednokratnu upotrebu.

Za liječenje vrata:

Ako se više od polovice liječenog područja nalazi na gornjem dijelu vrata, treba primijeniti Picato 150 µg/g gel u dozi za lice i vlasište. Ako se više od polovice liječenog područja nalazi na donjem dijelu vrata, treba primijeniti Picato 500 µg/g gel u dozi za trup i udove.

Ako se istodobno liječe područje na licu ili vlasištu i neko drugo područje na trupu ili udovima, bolesnike treba savjetovati da provjere upotrebljavaju li odgovarajuće jačine lijeka. Treba paziti da se Picato 500 µg/g gel ne primijeni na licu ili vlasištu jer to može dovesti do povećane incidencije lokalnih kožnih reakcija.

Bolesnike treba uputiti da operu ruke sapunom i vodom neposredno nakon nanošenja lijeka Picato i između lokalnih nanošenja ako dva različita područja zahtijevaju različite jačine lijeka. Ako se liječe ruke, potrebno je oprati samo vrh prsta kojim se nanosi gel.

Potrebno je izbjegavati pranje i diranje liječenog područja tijekom razdoblja od 6 sati nakon nanošenja lijeka Picato. Nakon tog razdoblja liječeno područje se može prati blagim sapunom i vodom.

Picato se ne smije primjenjivati neposredno nakon tuširanja ili manje od 2 sata prije spavanja.

Liječeno područje se ne smije pokrivati okluzivnim zavojima nakon nanošenja lijeka Picato.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Izloženost oka

Doticaj s očima može prouzročiti kemijski konjunktivitis i opekline rožnice. Bolesnici trebaju dobro oprati ruke nakon nanošenja gela i kontakta s liječenim područjem da ne bi došlo do slučajnog prijenosa gela u oči. Ako dođe do slučajne izloženosti lijeku, oči treba odmah isprati velikim količinama vode, a bolesnik treba što prije zatražiti liječničku skrb. Treba očekivati pojavu poremećaja oka kao što su bol u oku, edem kapka i periorbitalni edem nakon slučajne izloženosti oka lijeku Picato (vidjeti dio 4.8).

Ingestija lijeka

Picato se ne smije unositi kroz usta. Ako dođe do slučajne ingestije lijeka, bolesnik treba popiti mnogo vode i zatražiti liječničku skrb.

Općenito

Primjena lijeka Picato ne preporučuje se sve dok se koža ne oporavi od prethodnog liječenja bilo kojim drugim lijekom ili kirurškog zahvata, a lijek se ne smije primjenjivati na otvorene rane ili oštećenu kožu gdje je kožna barijera kompromitirana.

Picato se ne smije upotrebljavati u blizini očiju, na unutarnjoj strani nosnica, u ušima ili na usnicama.

Lokalne kožne reakcije

Treba očekivati pojavu lokalnih kožnih reakcija kao što su eritem, ljuskanje/ljuštenje i krastanje nakon nanošenja lijeka Picato na kožu (vidjeti dio 4.8). Lokalizirane kožne reakcije su prolazne i obično se javljaju unutar 1 dana od početka liječenja, a vrhunac intenziteta dosežu 1 tjedan nakon završetka liječenja. Lokalizirane kožne reakcije obično prestaju unutar 2 tjedna od početka liječenja kod liječenja područja na licu i vlasištu i unutar 4 tjedna od početka liječenja kod liječenja područja na trupu i udovima. Učinak liječenja možda se neće moći prikladno procijeniti sve dok ne dođe do prestanka lokalnih kožnih reakcija.

Izloženost suncu

Provedena su ispitivanja kako bi se procijenili učinci UV zračenja na kožu nakon jednokratne i višekratnih primjena ingenol mebutat gela, 100 µg/g. Ingenol mebutat gel nije pokazao nikakav potencijal za fotoiritaciju ili fotoalergijske učinke. Međutim, zbog prirode bolesti, potrebno je izbjegavati ili minimizirati prekomjerno izlaganje sunčevom svjetlu (uključujući svjetiljke za sunčanje i solarije).

Keratoakantom, karcinom bazalnih stanica, Bowenova bolest, karcinom pločastih stanica

Iz kliničkog ispitivanja provedenog nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljena su izvješća o pojavi keratoakantoma, karcinoma bazalnih stanica, Bowenove bolesti i karcinoma pločastih stanica na liječenom području, s vremenom do pojavljivanja u rasponu od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon primjene ingenol mebutat gela (vidjeti dio 5.1). Ingenol mebutat je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s poviješću maligniteta kože. Zdravstveni radnici trebaju uputiti bolesnike da prate razvijaju li se na liječenom području lezije i da odmah potraže savjet liječnika ako ih uoče.

Liječenje aktiničke keratoze

Potrebno je izvršiti biopsiju lezija koje su klinički netipične za aktiničku keratozu ili za koje se sumnja na malignost kako bi se odredilo odgovarajuće liječenje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Interakcije s lijekovima koji se sistemski apsorbiraju smatraju se malo vjerojatnima budući da se Picato ne apsorbira sistemski.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi ingenol mebutata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su blagu embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Rizici za ljude koji primaju kožnu terapiju ingenol mebutatom smatraju se malo vjerojatnima budući da se Picato ne apsorbira sistemski. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Picato tijekom trudnoće.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da se Picato ne apsorbira sistemski. Dojilju treba uputiti da tjelesni dodir između njezinog novorođenčeta/dojenčeta i liječenog područja treba izbjegavati tijekom razdoblja od 6 sati nakon nanošenja lijeka Picato.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s ingenol mebutatom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Picato ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave su lokalne kožne reakcije uključujući eritem, ljuštenje/ljuštenje, krastanje, oticanje, vezikulaciju/stvaranje pustula i eroziju/ulceraciju na mjestu primjene ingenol mebutat gela; vidjeti tablicu 1 za MedDRA izraze. Nakon nanošenja ingenol mebutata većina bolesnika (>95%) imala je jednu ili više lokalnih kožnih reakcija. Infekcija na mjestu primjene prijavljena je kod liječenja lica i vlasišta.

Tablica s popisom nuspojava

Tablica 1 odražava izloženost lijeku Picato 150 µg/g ili 500 µg/g kod 499 bolesnika s aktiničkom keratozom u četiri podlogom kontrolirana ispitivanja faze 3 u koje su bila uključena ukupno 1002 bolesnika i izvješća nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Bolesnici su primali lokalnu terapiju (područje od 25 cm²) lijekom Picato u koncentraciji od 150 µg/g ili 500 µg/g ili podlogu jedanput na dan tijekom 3 ili 2 uzastopna dana.

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i anatomskej lokaciji.

Učestalosti su definirane prema sljedećoj nomenklaturi:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava		
	Učestalost	
Klasa organskog sustava	Lice i vlasište	Trup i udovi
Infekcije i infestacije		
Pustule na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Infekcija na mjestu primjene	Često	
Poremećaji imunološkog sustava		
Preosjetljivost (uključujući angioedem)	Manje često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava		
Glavobolja	Često	
Poremećaji oka*		
Edem kapka	Često	
Periorbitalni edem	Često	
Kemijski konjunktivitis, opekline rožnice**	Manje često	Manje često
Bol u oku	Manje često	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Erozija na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Vezikule na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Oticanje na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Ljuštenje na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Krasta na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Eritem na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Bol na mjestu primjene***	Vrlo često	Često
Pruritus na mjestu primjene	Često	Često

Iritacija na mjestu primjene	Često	Često
Iscjedak na mjestu primjene	Manje često	
Parestezija na mjestu primjene	Manje često	Manje često
Ulkus na mjestu primjene	Manje često	Manje često
Promjene u pigmentaciji na mjestu primjene	Manje često	Manje često
Osjećaj topline na mjestu primjene		Manje često
Ožiljak na mjestu primjene	Rijetko	Rijetko

*: Oticanje na mjestu primjene na licu ili vlasištu može gravitirati prema području očiju

**: Slučajna izloženost oka: nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet primljena su izvješća o kemijskom konjunktivitisu i opeklinama rožnice povezanim sa slučajnom izloženosti oka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za prevenciju izloženosti oka)

***: Uključujući žarenje na mjestu primjene.

Opis odabranih nuspojava

Lokalne kožne reakcije koje su se pojavile pri incidenciji od >1% na “licu/vlasištu”, odnosno na “trupu/udovima” bile su: eritem na mjestu primjene (94% i 92%), ljuštenje na mjestu primjene (85% i 90%), krasta na mjestu primjene (80% i 74%), oticanje na mjestu primjene (79% i 64%), vezikule na mjestu primjene (13% i 20%), gnojni mjehurići na mjestu primjene (43% i 23%) i erozija na mjestu primjene (31% i 25%).

Teške lokalne kožne reakcije pojavile su se pri incidenciji od 29% na licu i vlasištu i pri incidenciji od 17% na trupu i udovima. Teške lokalne kožne reakcije koje su se pojavile pri incidenciji od >1% na “licu/vlasištu”, odnosno na “trupu/udovima” bile su: eritem na mjestu primjene (24% i 15%), ljuštenje na mjestu primjene (9% i 8%), krasta na mjestu primjene (6% i 4%), oticanje na mjestu primjene (5% i 3%) i gnojni mjehurići na mjestu primjene (5% i 1%).

Dugoročno praćenje

Ukupno 198 bolesnika s potpunim ozdravljenjem lezije u 57. danu (184 liječenih lijekom Picato i 14 liječenih podlogom) praćeno je dodatnih 12 mjeseci. U drugom ispitivanju, 329 bolesnika koji su u početku liječeni krioterapijom na licu ili vlasištu randomizirani su nakon tri tjedna na Picato 150 µg/g (n=158) ili podlogu (n=150) tijekom 3 dana u istom području. 149 bolesnika u skupini lijeka Picato i 140 u skupini podloge praćeno je tijekom 12 mjeseci. U naknadnom ispitivanju, 450 bolesnika početno je liječeno lijekom Picato 150 µg/g, od kojih je 134 bolesnika bilo randomizirano za drugi ciklus liječenja lijekom Picato 150 µg/g i bolesnici su praćeni do 12 mjeseci nakon prvog liječenja. Navedeni rezultati nisu promijenili sigurnosni profil lijeka Picato (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Predoziranje lijekom Picato može za posljedicu imati povećanu incidenciju lokalnih kožnih reakcija. Liječenje predoziranja sastoji se od liječenja kliničkih simptoma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibiotici i kemoterapeutici za dermatološku primjenu, ostali kemoterapeutici, ATK oznaka: D06BX02.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja ingenol mebutata za primjenu kod aktiničke keratoze nije još u potpunosti opisan. Modeli *in vivo* i *in vitro* pokazali su učinke ingenol mebutata dvostrukim mehanizmom djelovanja: 1) induciranje smrti stanica lokalne lezije i 2) poticanje upalnog odgovora čija je značajka lokalno stvaranje proinflamacijskih citokina i kemokina te infiltracija imunokompetentnih stanica.

Farmakodinamički učinci

Rezultati dvaju kliničkih studija bioloških učinaka ingenol mebutata pokazali su da topikalna primjena inducira epidermalnu nekrozu i teški upalni odgovor u epidermisu i gornjem dermisu liječenog područja uz dominaciju infiltrirajućih T stanica, neutrofila i makrofaga. Nekroza u dermisu bila je rijetko zabilježena.

Profili ekspresije gena biopsijom uzorkovanih liječenih područja kože upućuju na upalne odgovore i odgovor na ozljeđivanje, što je u skladu s histološkim procjenama.

Neinvazivna pretraga liječene kože refleksijskom konfokalnom mikroskopijom pokazala je da su promjene na koži inducirane ingenol mebutatom bile reverzibilne, uz gotovo potpunu normalizaciju svih mjerenih parametara u 57. danu liječenja, što podupiru i klinički nalazi i ispitivanja na životinjama.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Picato 150 µg/g, primjenjivanog na licu ili vlasištu tijekom 3 uzastopna dana ispitivane su u dva dvostruko slijepa, podlogom kontrolirana klinička ispitivanja koja su uključivala 547 odraslih bolesnika. Isto tako, djelotvornost i sigurnost lijeka Picato 500 µg/g, primjenjivanog na trupu i udovima tijekom 2 uzastopna dana ispitivane su u dva dvostruko slijepa, podlogom kontrolirana klinička ispitivanja koja su uključivala 458 odraslih bolesnika. Bolesnici su nastavili sudjelovati u ispitivanjima tijekom 8-tjednog razdoblja praćenja kad su se vraćali na klinička promatranja i sigurnosni nadzor. Djelotvornost, izmjerena kao stopa potpunog i djelomičnog ozdravljenja lezije, kao i medijan postotnog smanjenja, bila je procijenjena u 57. danu (vidjeti tablicu 2).

Bolesnici su imali 4 do 8 klinički tipičnih: vidljivih, diskretnih, nehiperkeratotičkih, nehipertrofičkih lezija aktiničke keratoze unutar okolnog liječenog područja od 25 cm² na licu ili vlasištu ili na trupu ili udovima. Svakog predviđenog dana primjene doze ispitivani se gel nanosio na cijelo liječeno područje.

Stopa suradljivosti je bila visoka, uz 98% bolesnika koji su završili navedena ispitivanja.

Bolesnici uključeni u ispitivanje bili su u dobi od 34 do 89 godina (aritmetička sredina 64 odnosno 66 godina za dvije jačine lijeka), a 94% ih je imalo tipove kože I, II ili III prema Fitzpatrickovoj ljestvici.

U 57. danu bolesnici liječeni lijekom Picato imali su više stope potpunog i djelomičnog nestanka nego bolesnici liječeni podlogom gela ($p < 0,001$). Medijan postotka smanjenja lezija aktiničke keratoze bio je viši u skupini liječenoj ingenol mebutatom u usporedbi sa skupinom koja je primala podlogu (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2 Stope potpunog i djelomičnog nestanka kod ispitanika i medijan postotka (%) smanjenja lezija aktiničke keratoze

	Lice i vlasište		Trup i udovi	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Podloga (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Podloga (n=232)
Stopa potpunog nestanka ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Stopa djelomičnog nestanka ^b (≥ 75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%

Medijan % smanjenja ^c	83%	0%	75%	0%
----------------------------------	-----	----	-----	----

^a Stopa potpunog nestanka definirana je kao udio bolesnika s nijednom (nula) klinički vidljivom lezijom aktiničke keratoze u liječenom području.

^b Stopa djelomičnog nestanka definirana je kao postotak bolesnika kod kojih se povuklo 75% ili više od početnog broja lezija aktiničke keratoze.

^c Medijan postotka (%) smanjenja lezija aktiničke keratoze u usporedbi s početnim vrijednostima.

^d $p < 0,001$; u usporedbi s podlogom uz primjenu logističke regresije na liječenje, ispitivanje i anatomsku lokaciju.

Razina djelotvornosti razlikovala se između pojedinih anatomskih lokacija. Unutar svake lokacije stope potpunog i djelomičnog nestanka bile su više u skupini liječenoj ingenol mebutatom u usporedbi sa skupinom koja je primala podlogu (vidjeti tablice 3 i 4).

Tablica 3 Broj i postotak (95%-tni CI) ispitanika koji su ostvarili potpuni i djelomični nestanak lezija u 57. danu prema anatomskoj lokaciji lica i vlasista				
	Potpuni nestanak		Djelomični nestanak ($\geq 75\%$)	
	Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277)	Podloga (n=270)	Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277)	Podloga (n=270)
Lice	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Vlasista	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tablica 4 Broj i postotak (95%-tni CI) ispitanika koji su ostvarili potpuni i djelomični nestanak lezija u 57. danu prema anatomskoj lokaciji trupa i udova				
	Potpuni nestanak		Djelomični nestanak ($\geq 75\%$)	
	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226)	Podloga (n=232)	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226)	Podloga (n=232)
Ruka	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Stražnji dio šake	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Prsa	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Ostalo ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aOstalo uključuje rame, leđa, nogu.

Sigurnost liječenja lijekom Picato 150 $\mu\text{g/g}$ tijekom 3 dana ili lijekom Picato 500 $\mu\text{g/g}$ tijekom 2 dana procijenjena je do 57. dana, s time da je većina prijavljenih nuspojava i lokalnih kožnih reakcija bila blagog do umjerenog intenziteta i sve su se povukle bez posljedica.

Uočene statistički značajne razlike ishoda liječenja koje su prijavili bolesnici idu u prilog bolesnika koji su primali Picato u usporedbi s onima koji su primali podlogu gela. Viša aritmetička sredina rezultata općeg zadovoljstva bolesnika, koja upućuje na višu razinu ukupnog zadovoljstva, uočena je u skupinama koje su primale ingenol mebutat u usporedbi sa skupinama koje su primale podlogu ($p < 0,001$), određena pomoću Upitnika o zadovoljstvu liječenjem (TSQM).

Dugoročna djelotvornost

Tri prospektivna, opservacijska dugoročna jednogodišnja kontrolna ispitivanja provedena su kako bi se procijenila trajna djelotvornost u odnosu na povrat lezija aktiničke keratoze u liječenom području i sigurnost u bolesnika koji su primili terapiju lijekom Picato. Jedno ispitivanje uključivalo je bolesnike liječene lijekom Picato 150 µg/g na licu ili vlasištu tijekom 3 dana, a dva su ispitivanja uključivala bolesnike liječene lijekom Picato 500 µg/g na trupu ili udovima tijekom 2 dana. Samo oni bolesnici koji su ostvarili potpuni nestanak na liječenom području na kraju ispitivanja faze 3 (57. dan) bili su prikladni za dugoročno praćenje. Bolesnici su praćeni svaka 3 mjeseca tijekom razdoblja od 12 mjeseci (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5 Stopa povrata lezija aktiničke keratoze		
	Picato 150 µg/g gel Lice i vlasište (n=108)	Picato 500 µg/g gel Trup i udovi (n=76^c)
Stopa povrata 12 mjeseci Kaplan-Meierova (KM) procjena (95%-tni CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Stopa povrata za pojedinačne lezije ^b 12 mjeseci Aritmetička sredina (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
^a Stopa povrata je Kaplan-Meierova (KM) procjena na dan posjeta ciljanog ispitivanja izražena kao postotak (95%-tni CI). Povrat je definiran kao bilo koja utvrđena lezija aktiničke keratoze u prethodno liječenom području za bolesnike koji su ostvarili potpuni nestanak u 57. danu u prethodnim ispitivanjima faze 3. ^b Stopa povrata za pojedinačne lezije za svakog bolesnika definirana kao omjer broja lezija aktiničke keratoze nakon 12 mjeseci i broja lezija na početku liječenja u prethodnim ispitivanjima faze 3. ^c Od ovog broja, 38 ispitanika se prethodno liječilo podlogom kontroliranom ispitivanju faze 3, a 38 ispitanika se prethodno liječilo u nekontroliranom ispitivanju faze 3.		

Rizik od progresije u karcinom pločastih stanica

Na kraju ispitivanja (57. dan) postotak karcinoma pločastih stanica prijavljenog na liječenom području bio je usporediv onom u bolesnika liječenih ingenol mebutat gelom (0,3%, 3 od 1165 bolesnika) i u bolesnika liječenih podlogom (0,3%, 2 od 632 bolesnika) u kliničkim ispitivanjima aktiničke keratoze provedenim s ingenol mebutat gelom.

Karcinom pločastih stanica na liječenom području nije prijavljen ni u jednog bolesnika (0 od 184 bolesnika prethodno liječenih ingenol mebutat gelom) u tri prospektivna, opservacijska dugoročna jednogodišnja kontrolna ispitivanja.

Iskustvo s više od jednog ciklusa liječenja

U dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom podlogom, primijenjeno je do dva ciklusa liječenja lijekom Picato 150 µg/g u 450 bolesnika sa 4-8 aktiničkih keratoza u liječenom području od 25 cm² na licu i vlasištu. Bolesnici, u kojih prvi ciklus liječenja nije doveo do potpunog nestanka svih aktiničkih keratoza u liječenom području nakon 8 tjedana, bili su randomizirani u drugi ciklus liječenja lijekom Picato ili podlogom. Bolesnici kod kojih je prvi ciklus liječenja doveo do potpunog nestanka pregledani su nakon 26 i 44 tjedana te su randomizirani za drugi ciklus liječenja ako su imali povrat u tom području. U svih bolesnika, procjena djelotvornosti obavljena je 8 tjedana nakon randomizacije. Prvi ciklus liječenja, kad je postao otvoreno ispitivanje, rezultirao je stopom potpunog nestanka od 62% (277/450). Rezultati randomiziranog i slijepog drugog ciklusa liječenja predstavljeni su u tablici 6.

Tablica 6 Potpuni nestanak^a polja 8 tjedana nakon randomizacije i nakon 12 mjeseci				
	Otpornost u području^c		Povrat u području^d	
	Picato 150 µg/g gel (n=92)	Podloga (n=49)	Picato 150 µg/g gel (n=42)	Podloga (n=20)
8 tjedana nakon randomizacije	47% (43) (p=0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^b)	25% (5)

Nakon 12 mjeseci	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)
^a Stopa potpunog nestanka definirana je kao udio bolesnika s nijednom (nula) klinički vidljivom lezijom aktiničke keratoze u liječenom području. ^b Cochran-Mantel-Haenszel test za Picato gel 150 µg/g u usporedbi s podlogom prilagođenom anatomskej lokaciji (lice/vlasište) i državi. ^c Bolesnici, u kojima prvi ciklus liječenja nije doveo do potpunog nestanka svih aktiničkih keratoza u liječenom području. ^d Bolesnici kod kojih je prvi ciklus liječenja doveo do potpunog nestanka i koji su imali povrat u liječenom području nakon 26 ili 44 tjedana.				

Aktinička keratoza lica i vlasišta, kontinuirana primjena nakon krioterapije

U ispitivanju s dvije skupine bolesnika, 329 odraslih bolesnika s aktiničkom keratozom na licu ili vlasištu bilo je randomizirano za liječenje lijekom Picato gel, 150 µg/g ili podlogom 3 tjedna nakon krioterapije svih vidljivih lezija na liječenom području. Ispitivanje je uključivalo bolesnike sa 4 do 8 klinički tipičnih, vidljivih, diskretnih nehipertrofičkih i nehiperkeratotičkih lezija aktiničke keratoze unutar okolnog liječenog područja od 25 cm².

Jedanaest tjedana nakon početka liječenja, što je 8 tjedana nakon Picato gela ili podloge, stopa potpunog nestanka bila je 61% među bolesnicima randomiziranim za Picato gel, a 49% među bolesnicima randomiziranim za podlogu. Nakon 12 mjeseci, stope potpunog nestanka u tim skupinama bile su 31%, odnosno 19%. Postotak smanjenja broja aktiničkih keratoza u skupini lijeka Picato bio je 83% nakon 11 tjedana i 57% nakon 12 mjeseci, dok je u skupini podloge bio 78% nakon 11 tjedana i 42% nakon 12 mjeseci. Srednji broj aktiničkih keratoza u skupini lijeka Picato bio je 5,7 na početku liječenja, 0,8 nakon 11 tjedana i 0,9 nakon 12 mjeseci nasuprot 5,8, 1,0 i 1,2 u skupini podloge u navedenim vremenskim točkama.

Rezultati sigurnosti iz ispitivanja bili su usporedivi sa sigurnosnim profilom lijeka Picato gel, 150 µg/g u monoterapiji.

Iskustvo s liječenjem većeg područja

U dvostruko slijepom, podlogom kontroliranom ispitivanju radi procjene sistemske izloženosti, Picato 500 µg/g iz 4 tube svaki se dan nanosio na okolno liječeno područje od 100 cm² tijekom 2 uzastopna dana. Rezultati nisu pokazali nikakvu sistemske apsorpciju.

Picato 500 µg/g dobro se podnosio pri primjeni na okolno liječeno područje od 100 cm² na trupu i udovima.

U dvostruko slijepom, podlogom kontroliranom ispitivanju kod bolesnika s aktiničkom keratozom na trupu i udovima, ispitivani lijek s gelom ingenol mebutata 600 µg/g primijenjen je jednom dnevno 2, 3 ili 4 dana na površini kože veličine 250 cm². Ispitivanje je uključivalo veliku skupinu bolesnika s teškim oštećenjima kože uzrokovanim suncem. 12/163 ispitanika liječena ispitivanim lijekom s ingenol mebutatom prijavilo je 16 događaja tumora kože unutar liječenog područja (1 karcinom pločastih stanica, 1 Bowenova bolest i 14 keratoakantoma nakon centraliziranog patološkog pregleda) u usporedbi s 0/61 u skupini koja je primala podlogu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Picato u svim podskupinama pedijatrijske populacije s aktiničkom keratozom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Starija populacija

Od 1165 bolesnika liječenih lijekom Picato u ispitivanjima aktiničke keratoze provedenim s gelom ingenol mebutata, 656 bolesnika (56%) bilo je u dobi od 65 godina i starije, dok je 241 bolesnik (21%) bio u dobi 75 godina i stariji. Nisu primijećene ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između mlađih i starijih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sistemska farmakokinetički profil ingenol mebutata i njegovih metabolita nije određen kod ljudi zbog nedostatka mjerljivih koncentracija lijeka u punoj krvi nakon kožne primjene.

Apsorpcija

Nije otkrivena sistemska apsorpcija na ili iznad donje granice detekcije (0,1 ng/mL) kad se Picato 500 µg/g iz 4 tube primjenjivao na područje od 100 cm² na stražnjoj strani podlaktice u bolesnika s aktiničkom keratozom jedanput na dan tijekom 2 uzastopna dana.

Rezultati ispitivanja *in vitro* pokazuju da ingenol mebutat ne inhibira niti inducira izoforme ljudskog citokroma P450.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti zapaženo je da se kožna primjena ingenol mebutat gela dobro podnosi uz reverzibilnu iritaciju kože i zanemariv rizik od sistemske toksičnosti u preporučenim uvjetima upotrebe.

U štakora ingenol mebutat nije bio povezan s učincima na razvoj fetusa pri i.v. primjeni doze do 5 µg/kg/dan (30 µg/m²/dan). U kunića nije bilo većih abnormalnosti. Manje abnormalnosti fetusa ili odstupanja primijećeni su kod fetusa ženki liječenih dozama od 1 µg/kg/dan (12 µg/m²/dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

izopropilni alkohol
hidroksietilceluloza
citratna kiselina hidrat
natrijev citrat
benzilni alkohol
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Tube je potrebno zbrinuti nakon prvog otvaranja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozne višeslojne tube s unutarnjim slojem od polietilena visoke gustoće (HDPE) i aluminijskim zaštitnim slojem. Zatvarači od HDPE-a.

Picato 150 µg/g gel dostupan je u kartonskom pakiranju s 3 tube od kojih svaka sadrži 0,47 g gela.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/796/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. studenoga 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. srpnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Picato 500 mikrograma/gram gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram gela sadrži 500 µg ingenol mebutata (*ingenoli mebutas*). Svaka tuba sadrži 235 µg ingenol mebutata u 0,47 g gela.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.
Bistar, bezbojan gel.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Picato je indiciran za kutano liječenje nehiperkeratotičke, nehipertrofičke aktiničke keratoze u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Aktinička keratoza na trupu i udovima u odraslih

Jednu tubu Picato 500 µg/g gela (koja sadrži 235 µg ingenol mebutata) treba nanijeti jedanput dnevno na zahvaćeno područje tijekom 2 uzastopna dana.

Optimalan terapijski učinak može se procijeniti otprilike 8 tjedana nakon liječenja.

Ciklus liječenja lijekom Picato može se ponoviti ako se pri kontrolnom pregledu nakon 8 tjedana ustanovi nepotpun odgovor ili ako se lezije koje su se povukle pri tom pregledu ponovo pojave pri sljedećim pregledima.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Picato u pedijatrijskoj populaciji.

Starija populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.1).

Imunokompromitirani bolesnici

Klinički podaci o liječenju imunokompromitiranih bolesnika nisu dostupni, no ne očekuju se sistemski rizici budući da se ingenol mebutat ne apsorbira sistemski.

Način primjene

Sadržaj jedne tube pokriva liječeno područje od 25 cm² (npr. 5 cm x 5 cm). Tuba je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu i treba se baciti nakon upotrebe (vidjeti dio 6.6).

Gel iz tube treba istisnuti na vrh prsta i ravnomjerno razmazati po cijelom liječenom području te ga ostaviti da se suši 15 minuta. Sadržaj jedne tube treba upotrijebiti za jedno liječeno područje od 25 cm².

Samo za jednokratnu upotrebu.

Za liječenje vrata:

Ako se više od polovice liječenog područja nalazi na gornjem dijelu vrata, treba primijeniti Picato 150 µg/g gel u dozi za lice i vlasište. Ako se više od polovice liječenog područja nalazi na donjem dijelu vrata, treba primijeniti Picato 500 µg/g gel u dozi za trup i udove.

Ako se istodobno liječe područje na licu ili vlasištu i neko drugo područje na trupu ili udovima, bolesnike treba savjetovati da provjere upotrebljavaju li odgovarajuće jačine lijeka. Treba paziti da se Picato 500 µg/g gel ne primijeni na licu ili vlasištu jer to može dovesti do povećane incidencije lokalnih kožnih reakcija.

Bolesnike treba uputiti da operu ruke sapunom i vodom neposredno nakon nanošenja lijeka Picato i između lokalnih nanošenja ako dva različita područja zahtijevaju različite jačine lijeka. Ako se liječe ruke, potrebno je oprati samo vrh prsta kojim se nanosi gel.

Potrebno je izbjegavati pranje i diranje liječenog područja tijekom razdoblja od 6 sati nakon nanošenja lijeka Picato. Nakon tog razdoblja liječeno područje se može prati blagim sapunom i vodom.

Picato se ne smije primjenjivati neposredno nakon tuširanja ili manje od 2 sata prije spavanja.

Liječeno područje se ne smije pokrivati okluzivnim zavojima nakon nanošenja lijeka Picato.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Izloženost oka

Doticaj s očima može prouzročiti kemijski konjunktivitis i opekline rožnice. Bolesnici trebaju dobro oprati ruke nakon nanošenja gela i kontakta s liječenim područjem da ne bi došlo do slučajnog prijenosa gela u oči. Ako dođe do slučajne izloženosti lijeku, oči treba odmah isprati velikim količinama vode, a bolesnik treba što prije zatražiti liječničku skrb. Treba očekivati pojavu poremećaja oka kao što su bol u oku, edem kapka i periorbitalni edem nakon slučajne izloženosti oka lijeku Picato (vidjeti dio 4.8).

Ingestija lijeka

Picato se ne smije unositi kroz usta. Ako dođe do slučajne ingestije lijeka, bolesnik treba popiti mnogo vode i zatražiti liječničku skrb.

Općenito

Primjena lijeka Picato ne preporučuje se sve dok se koža ne oporavi od prethodnog liječenja bilo kojim drugim lijekom ili kirurškog zahvata, a lijek se ne smije primjenjivati na otvorene rane ili oštećenu kožu gdje je kožna barijera kompromitirana.

Picato se ne smije upotrebljavati u blizini očiju, na unutarnjoj strani nosnica, u ušima ili na usnicama.

Lokalne kožne reakcije

Treba očekivati pojavu lokalnih kožnih reakcija kao što su eritem, ljuskanje/ljuštenje i krastanje nakon nanošenja lijeka Picato na kožu (vidjeti dio 4.8). Lokalizirane kožne reakcije su prolazne i obično se javljaju unutar 1 dana od početka liječenja, a vrhunac intenziteta dosežu 1 tjedan nakon završetka liječenja. Lokalizirane kožne reakcije obično prestaju unutar 2 tjedna od početka liječenja kod liječenja područja na licu i vlasištu i unutar 4 tjedna od početka liječenja kod liječenja područja na trupu i udovima. Učinak liječenja možda se neće moći prikladno procijeniti sve dok ne dođe do prestanka lokalnih kožnih reakcija.

Izloženost suncu

Provedena su ispitivanja kako bi se procijenili učinci UV zračenja na kožu nakon jednokratne i višekratnih primjena ingenol mebutat gela, 100 µg/g. Ingenol mebutat gel nije pokazao nikakav potencijal za fotoiritaciju ili fotoalergijske učinke. Međutim, zbog prirode bolesti, potrebno je izbjegavati ili minimizirati prekomjerno izlaganje sunčevom svjetlu (uključujući svjetiljke za sunčanje i solarije).

Keratoakantom, karcinom bazalnih stanica, Bowenova bolest, karcinom pločastih stanica

Iz kliničkog ispitivanja provedenog nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljena su izvješća o pojavi keratoakantoma, karcinoma bazalnih stanica, Bowenove bolesti i karcinoma pločastih stanica na liječenom području, s vremenom do pojavljivanja u rasponu od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci nakon primjene ingenol mebutat gela (vidjeti dio 5.1). Ingenol mebutat je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s poviješću maligniteta kože. Zdravstveni radnici trebaju uputiti bolesnike da prate razvijaju li se na liječenom području lezije i da odmah potraže savjet liječnika ako ih uoče.

Liječenje aktiničke keratoze

Potrebno je izvršiti biopsiju lezija koje su klinički netipične za aktiničku keratozu ili za koje se sumnja na malignost kako bi se odredilo odgovarajuće liječenje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Interakcije s lijekovima koji se sistemski apsorbiraju smatraju se malo vjerojatnima budući da se Picato ne apsorbira sistemski.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi ingenol mebutata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su blagu embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Rizici za ljude koji primaju kožnu terapiju ingenol mebutatom smatraju se malo vjerojatnima budući da se Picato ne apsorbira sistemski. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Picato tijekom trudnoće.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad budući da se Picato ne apsorbira sistemski. Dojilju treba uputiti da tjelesni dodir između njezinog novorođenčeta/dojenčeta i liječenog područja treba izbjegavati tijekom razdoblja od 6 sati nakon nanošenja lijeka Picato.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s ingenol mebutatom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Picato ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najčešće prijavljivane nuspojave su lokalne kožne reakcije uključujući eritem, ljuštenje/ljuštenje, krastanje, oticanje, vezikulaciju/stvaranje pustula i eroziju/ulceraciju na mjestu primjene ingenol mebutat gela; vidjeti tablicu 1 za MedDRA izraze. Nakon nanošenja ingenol mebutata većina bolesnika (>95%) imala je jednu ili više lokalnih kožnih reakcija. Infekcija na mjestu primjene prijavljena je kod liječenja lica i vlasišta.

Tablica s popisom nuspojava

Tablica 1 odražava izloženost lijeku Picato 150 µg/g ili 500 µg/g kod 499 bolesnika s aktiničkom keratozom u četiri podlogom kontrolirana ispitivanja faze 3 u koje su bila uključena ukupno 1002 bolesnika i izvješća nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Bolesnici su primali lokalnu terapiju (područje od 25 cm²) lijekom Picato u koncentraciji od 150 µg/g ili 500 µg/g ili podlogu jedanput na dan tijekom 3 ili 2 uzastopna dana.

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i anatomskej lokaciji.

Učestalosti su definirane prema sljedećoj nomenklaturi:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava		
	Učestalost	
Klasa organskog sustava	Lice i vlasište	Trup i udovi
Infekcije i infestacije		
Pustule na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Infekcija na mjestu primjene	Često	
Poremećaji imunološkog sustava		
Preosjetljivost (uključujući angioedem)	Manje često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava		
Glavobolja	Često	
Poremećaji oka*		
Edem kapka	Često	
Periorbitalni edem	Često	
Kemijski konjunktivitis, opekline rožnice**	Manje često	Manje često
Bol u oku	Manje često	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Erozija na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Vezikule na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Oticanje na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Ljuštenje na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Krasta na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Eritem na mjestu primjene	Vrlo često	Vrlo često
Bol na mjestu primjene***	Vrlo često	Često

Pruritus na mjestu primjene	Često	Često
Iritacija na mjestu primjene	Često	Često
Iscjedak na mjestu primjene	Manje često	
Parestezija na mjestu primjene	Manje često	Manje često
Ulkus na mjestu primjene	Manje često	Manje često
Promjene u pigmentaciji na mjestu primjene	Manje često	Manje često
Osjećaj topline na mjestu primjene		Manje često
Ožiljak na mjestu primjene	Rijetko	Rijetko

*: Oticanje na mjestu primjene na licu ili vlasištu može gravitirati prema području očiju

**: Slučajna izloženost oka: nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet primljena su izvješća o kemijskom konjunktivitisu i opeklinama rožnice povezanim sa slučajnom izloženosti oka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za prevenciju izloženosti oka)

***: Uključujući žarenje na mjestu primjene.

Opis odabranih nuspojava

Lokalne kožne reakcije koje su se pojavile pri incidenciji od >1% na “licu/vlasištu”, odnosno na “trupu/udovima” bile su: eritem na mjestu primjene (94% i 92%), ljuštenje na mjestu primjene (85% i 90%), krasta na mjestu primjene (80% i 74%), oticanje na mjestu primjene (79% i 64%), vezikule na mjestu primjene (13% i 20%), gnojni mjehurići na mjestu primjene (43% i 23%) i erozija na mjestu primjene (31% i 25%).

Teške lokalne kožne reakcije pojavile su se pri incidenciji od 29% na licu i vlasištu i pri incidenciji od 17% na trupu i udovima. Teške lokalne kožne reakcije koje su se pojavile pri incidenciji od >1% na “licu/vlasištu”, odnosno na “trupu/udovima” bile su: eritem na mjestu primjene (24% i 15%), ljuštenje na mjestu primjene (9% i 8%), krasta na mjestu primjene (6% i 4%), oticanje na mjestu primjene (5% i 3%) i gnojni mjehurići na mjestu primjene (5% i 1%).

Dugoročno praćenje

Ukupno 198 bolesnika s potpunim ozdravljenjem lezije u 57. danu (184 liječenih lijekom Picato i 14 liječenih podlogom) praćeno je dodatnih 12 mjeseci. U drugom ispitivanju, 329 bolesnika koji su u početku liječeni krioterapijom na licu ili vlasištu randomizirani su nakon tri tjedna na Picato 150 µg/g (n=158) ili podlogu (n=150) tijekom 3 dana u istom području. 149 bolesnika u skupini lijeka Picato i 140 u skupini podloge praćeno je tijekom 12 mjeseci. U naknadnom ispitivanju, 450 bolesnika početno je liječeno lijekom Picato 150 µg/g, od kojih je 134 bolesnika bilo randomizirano za drugi ciklus liječenja lijekom Picato 150 µg/g i bolesnici su praćeni do 12 mjeseci nakon prvog liječenja. Navedeni rezultati nisu promijenili sigurnosni profil lijeka Picato (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje lijekom Picato može za posljedicu imati povećanu incidenciju lokalnih kožnih reakcija. Liječenje predoziranja sastoji se od liječenja kliničkih simptoma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibiotici i kemoterapeutici za dermatološku primjenu, ostali kemoterapeutici, ATK oznaka: D06BX02.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja ingenol mebutata za primjenu kod aktiničke keratoze nije još u potpunosti opisan. Modeli *in vivo* i *in vitro* pokazali su učinke ingenol mebutata dvostrukim mehanizmom djelovanja: 1) induciranje smrti stanica lokalne lezije i 2) poticanje upalnog odgovora čija je značajka lokalno stvaranje proinflamacijskih citokina i kemokina te infiltracija imunokompetentnih stanica.

Farmakodinamički učinci

Rezultati dvaju kliničkih studija bioloških učinaka ingenol mebutata pokazali su da topikalna primjena inducira epidermalnu nekrozu i teški upalni odgovor u epidermisu i gornjem dermisu liječenog područja uz dominaciju infiltrirajućih T stanica, neutrofila i makrofaga. Nekroza u dermisu bila je rijetko zabilježena.

Profili ekspresije gena biopsijom uzorkovanih liječenih područja kože upućuju na upalne odgovore i odgovor na ozljeđivanje, što je u skladu s histološkim procjenama.

Neinvazivna pretraga liječene kože refleksijskom konfokalnom mikroskopijom pokazala je da su promjene na koži inducirane ingenol mebutatom bile reverzibilne, uz gotovo potpunu normalizaciju svih mjerenih parametara u 57. danu liječenja, što podupiru i klinički nalazi i ispitivanja na životinjama.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Picato 150 µg/g, primjenjivanog na licu ili vlasištu tijekom 3 uzastopna dana ispitivane su u dva dvostruko slijepa, podlogom kontrolirana klinička ispitivanja koja su uključivala 547 odraslih bolesnika. Isto tako, djelotvornost i sigurnost lijeka Picato 500 µg/g, primjenjivanog na trupu i udovima tijekom 2 uzastopna dana ispitivane su u dva dvostruko slijepa, podlogom kontrolirana klinička ispitivanja koja su uključivala 458 odraslih bolesnika. Bolesnici su nastavili sudjelovati u ispitivanjima tijekom 8-tjednog razdoblja praćenja kad su se vraćali na klinička promatranja i sigurnosni nadzor. Djelotvornost, izmjerena kao stopa potpunog i djelomičnog ozdravljenja lezije, kao i medijan postotnog smanjenja, bila je procijenjena u 57. danu (vidjeti tablicu 2).

Bolesnici su imali 4 do 8 klinički tipičnih, vidljivih, diskretnih, nehiperkeratotičkih, nehipertrofičkih lezija aktiničke keratoze unutar okolnog liječenog područja od 25 cm² na licu ili vlasištu ili na trupu ili udovima. Svakog predviđenog dana primjene doze ispitivani se gel nanosio na cijelo liječeno područje.

Stopa suradljivosti je bila visoka, uz 98% bolesnika koji su završili navedena ispitivanja.

Bolesnici uključeni u ispitivanje bili su u dobi od 34 do 89 godina (aritmetička sredina 64 odnosno 66 godina za dvije jačine lijeka), a 94% ih je imalo tipove kože I, II ili III prema Fitzpatrickovoj ljestvici.

U 57. danu bolesnici liječeni lijekom Picato imali su više stope potpunog i djelomičnog nestanka nego bolesnici liječeni podlogom gela ($p < 0,001$). Medijan postotka smanjenja lezija aktiničke keratoze bio je viši u skupini liječenoj ingenol mebutatom u usporedbi sa skupinom koja je primala podlogu (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2 Stope potpunog i djelomičnog nestanka kod ispitanika i medijan postotka (%) smanjenja lezija aktiničke keratoze				
	Lice i vlasište		Trup i udovi	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Podloga (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Podloga (n=232)
Stopa potpunog nestanka ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%

Stopa djelomičnog nestanka ^b ($\geq 75\%$)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Medijan % smanjenja ^c	83%	0%	75%	0%

^a Stopa potpunog nestanka definirana je kao udio bolesnika s nijednom (nula) klinički vidljivom lezijom aktiničke keratoze u liječenom području.

^b Stopa djelomičnog nestanka definirana je kao postotak bolesnika kod kojih se povuklo 75% ili više od početnog broja lezija aktiničke keratoze.

^c Medijan postotka (%) smanjenja lezija aktiničke keratoze u usporedbi s početnim vrijednostima.

^d $p < 0,001$; u usporedbi s podlogom uz primjenu logističke regresije na liječenje, ispitivanje i anatomska lokaciju.

Razina djelotvornosti razlikovala se između pojedinih anatomskih lokacija. Unutar svake lokacije stope potpunog i djelomičnog nestanka bile su više u skupini liječenoj ingenol mebutatom u usporedbi sa skupinom koja je primala podlogu (vidjeti tablice 3 i 4).

Tablica 3 Broj i postotak (95%-tni CI) ispitanika koji su ostvarili potpuni i djelomični nestanak lezija u 57. danu prema anatomske lokaciji lica i vlasišta

	Potpuni nestanak		Djelomični nestanak ($\geq 75\%$)	
	Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277)	Podloga (n=270)	Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277)	Podloga (n=270)
Lice	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Vlasište	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tablica 4 Broj i postotak (95%-tni CI) ispitanika koji su ostvarili potpuni i djelomični nestanak lezija u 57. danu prema anatomske lokaciji trupa i udova

	Potpuni nestanak		Djelomični nestanak ($\geq 75\%$)	
	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226)	Podloga (n=232)	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226)	Podloga (n=232)
Ruka	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Stražnji dio šake	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Prsa	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Ostalo ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aOstalo uključuje rame, leđa, nogu.

Sigurnost liječenja lijekom Picato 150 $\mu\text{g/g}$ tijekom 3 dana ili lijekom Picato 500 $\mu\text{g/g}$ tijekom 2 dana procijenjena je do 57. dana, s time da je većina prijavljenih nuspojava i lokalnih kožnih reakcija bila blagog do umjerenog intenziteta i sve su se povukle bez posljedica.

Uočene statistički značajne razlike ishoda liječenja koje su prijavili bolesnici idu u prilog bolesnika koji su primali Picato u usporedbi s onima koji su primali podlogu gela. Viša aritmetička sredina rezultata općeg zadovoljstva bolesnika, koja upućuje na višu razinu ukupnog zadovoljstva, uočena je u skupinama koje su primale ingenol mebutat u usporedbi sa skupinama koje su primale podlogu ($p < 0,001$), određena pomoću Upitnika o zadovoljstvu liječenjem (TSQM).

Dugoročna djelotvornost

Tri prospektivna, opservacijska dugoročna jednogodišnja kontrolna ispitivanja provedena su kako bi se procijenila trajna djelotvornost u odnosu na povrat lezija aktiničke keratoze u liječenom području i sigurnost u bolesnika koji su primili terapiju lijekom Picato. Jedno ispitivanje uključivalo je bolesnike liječene lijekom Picato 150 µg/g na licu ili vlasištu tijekom 3 dana, a dva su ispitivanja uključivala bolesnike liječene lijekom Picato 500 µg/g na trupu ili udovima tijekom 2 dana. Samo oni bolesnici koji su ostvarili potpuni nestanak na liječenom području na kraju ispitivanja faze 3 (57. dan) bili su prikladni za dugoročno praćenje. Bolesnici su praćeni svaka 3 mjeseca tijekom razdoblja od 12 mjeseci (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5 Stopa povrata lezija aktiničke keratoze		
	Picato 150 µg/g gel Lice i vlasište (n=108)	Picato 500 µg/g gel Trup i udovi (n=76^c)
Stopa povrata 12 mjeseci Kaplan-Meierova (KM) procjena (95%-tni CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Stopa povrata za pojedinačne lezije ^b 12 mjeseci Aritmetička sredina (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
^a Stopa povrata je Kaplan-Meierova (KM) procjena na dan posjeta ciljanog ispitivanja izražena kao postotak (95%-tni CI). Povrat je definiran kao bilo koja utvrđena lezija aktiničke keratoze u prethodno liječenom području za bolesnike koji su ostvarili potpuni nestanak u 57. danu u prethodnim ispitivanjima faze 3. ^b Stopa povrata za pojedinačne lezije za svakog bolesnika definirana kao omjer broja lezija aktiničke keratoze nakon 12 mjeseci i broja lezija na početku liječenja u prethodnim ispitivanjima faze 3. ^c Od ovog broja, 38 ispitanika se prethodno liječilo u podlogom kontroliranom ispitivanju faze 3, a 38 ispitanika se prethodno liječilo u nekontroliranom ispitivanju faze 3.		

Rizik od progresije u karcinom pločastih stanica

Na kraju ispitivanja (57. dan) postotak karcinoma pločastih stanica prijavljenog na liječenom području bio je usporediv onom u bolesnika liječenih ingenol mebutat gelom (0,3%, 3 od 1165 bolesnika) i u bolesnika liječenih podlogom (0,3%, 2 od 632 bolesnika) u kliničkim ispitivanjima aktiničke keratoze provedenim s ingenol mebutat gelom.

Karcinom pločastih stanica na liječenom području nije prijavljen ni u jednog bolesnika (0 od 184 bolesnika prethodno liječenih ingenol mebutat gelom) u tri prospektivna, opservacijska dugoročna jednogodišnja kontrolna ispitivanja.

Iskustvo s više od jednog ciklusa liječenja

U dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom podlogom, primijenjeno je do dva ciklusa liječenja lijekom Picato 150 µg/g u 450 bolesnika sa 4-8 aktiničkih keratoza u liječenom području od 25 cm² na licu i vlasištu. Bolesnici, u kojih prvi ciklus liječenja nije doveo do potpunog nestanka svih aktiničkih keratoza u liječenom području nakon 8 tjedana, bili su randomizirani u drugi ciklus liječenja lijekom Picato ili podlogom. Bolesnici kod kojih je prvi ciklus liječenja doveo do potpunog nestanka pregledani su nakon 26 i 44 tjedana te su randomizirani za drugi ciklus liječenja ako su imali povrat u tom području. U svih bolesnika, procjena djelotvornosti obavljena je 8 tjedana nakon randomizacije. Prvi ciklus liječenja, kad je postao otvoreno ispitivanje, rezultirao je stopom potpunog nestanka od 62% (277/450). Rezultati randomiziranog i slijepog drugog ciklusa liječenja predstavljeni su u tablici 6.

Tablica 6 Potpuni nestanak^a polja 8 tjedana nakon randomizacije i nakon 12 mjeseci				
	Otpornost u području^c		Povrat u području^d	
	Picato 150 µg/g gel (n=92)	Podloga (n=49)	Picato 150 µg/g gel (n=42)	Podloga (n=20)

8 tjedana nakon randomizacije	47% (43) (p=0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^b)	25% (5)
Nakon 12 mjeseci	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)

^a Stopa potpunog nestanka definirana je kao udio bolesnika s nijednom (nula) klinički vidljivom lezijom aktiničke keratoze u liječenom području.

^b Cochran-Mantel-Haenszel test za Picato gel 150 µg/g u usporedbi s podlogom prilagođenom anatomskej lokaciji (lice/vlasište) i državi.

^c Bolesnici, u kojima prvi ciklus liječenja nije doveo do potpunog nestanka svih aktiničkih keratoza u liječenom području.

^d Bolesnici kod kojih je prvi ciklus liječenja doveo do potpunog nestanka i koji su imali povrat u liječenom području nakon 26 ili 44 tjedana.

Aktinička keratoza lica i vlasišta, kontinuirana primjena nakon krioterapije

U ispitivanju s dvije skupine bolesnika, 329 odraslih bolesnika s aktiničkom keratozom na licu ili vlasištu bilo je randomizirano za liječenje lijekom Picato gel, 150 µg/g ili podlogom 3 tjedna nakon krioterapije svih vidljivih lezija na liječenom području. Ispitivanje je uključivalo bolesnike sa 4 do 8 klinički tipičnih, vidljivih, diskretnih nehipertrofičkih i nehiperkeratotičkih lezija aktiničke keratoze unutar okolnog liječenog područja od 25 cm².

Jedanaest tjedana nakon početka liječenja, što je 8 tjedana nakon Picato gela ili podloge, stopa potpunog nestanka bila je 61% među bolesnicima randomiziranim za Picato gel, a 49% među bolesnicima randomiziranim za podlogu. Nakon 12 mjeseci, stope potpunog nestanka u tim skupinama bile su 31%, odnosno 19%. Postotak smanjenja broja aktiničkih keratoza u skupini lijeka Picato bio je 83% nakon 11 tjedana i 57% nakon 12 mjeseci, dok je u skupini podloge bio 78% nakon 11 tjedana i 42% nakon 12 mjeseci. Srednji broj aktiničkih keratoza u skupini lijeka Picato bio je 5,7 na početku liječenja, 0,8 nakon 11 tjedana i 0,9 nakon 12 mjeseci nasuprot 5,8, 1,0 i 1,2 u skupini podloge u navedenim vremenskim točkama.

Rezultati sigurnosti iz ispitivanja bili su usporedivi sa sigurnosnim profilom lijeka Picato gel, 150 µg/g u monoterapiji.

Iskustvo s liječenjem većeg područja

U dvostruko slijepom, podlogom kontroliranom ispitivanju radi procjene sistemske izloženosti, Picato 500 µg/g iz 4 tube svaki se dan nanosio na okolno liječeno područje od 100 cm² tijekom 2 uzastopna dana. Rezultati nisu pokazali nikakvu sistemske apsorpciju.

Picato 500 µg/g dobro se podnosio pri primjeni na okolno liječeno područje od 100 cm² na trupu i udovima.

U dvostruko slijepom, podlogom kontroliranom ispitivanju kod bolesnika s aktiničkom keratozom na trupu i udovima, ispitivani lijek s gelom ingenol mebutata 600 µg/g primijenjen je jednom dnevno 2, 3 ili 4 dana na površini kože veličine 250 cm². Ispitivanje je uključivalo veliku skupinu bolesnika s teškim oštećenjima kože uzrokovanim suncem. 12/163 ispitanika liječena ispitivanim lijekom s ingenol mebutatom prijavilo je 16 događaja tumora kože unutar liječenog područja (1 karcinom pločastih stanica, 1 Bowenova bolest i 14 keratoakantoma nakon centraliziranog patološkog pregleda) u usporedbi s 0/61 u skupini koja je primala podlogu.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Picato u svim podskupinama pedijatrijske populacije s aktiničkom keratozom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Starija populacija

Od 1165 bolesnika liječenih lijekom Picato u ispitivanjima aktiničke keratoze provedenim s gelom ingenol mebutata, 656 bolesnika (56%) bilo je u dobi od 65 godina i starije, dok je 241 bolesnik

(21%) bio u dobi 75 godina i stariji. Nisu primijećene ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između mlađih i starijih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sistemska farmakokinetička svojstva ingenol mebutata i njegovih metabolita nije određen kod ljudi zbog nedostatka mjerljivih koncentracija lijeka u punoj krvi nakon kožne primjene.

Apsorpcija

Nije otkrivena sistemska apsorpcija na ili iznad donje granice detekcije (0,1 ng/mL) kad se Picato 500 µg/g iz 4 tube primjenjivao na područje od 100 cm² na stražnjoj strani podlaktice u bolesnika s aktiničkom keratozom jedanput na dan tijekom 2 uzastopna dana.

Rezultati ispitivanja *in vitro* pokazuju da ingenol mebutat ne inhibira niti inducira izoforme ljudskog citokroma P450.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti zapaženo je da se kožna primjena ingenol mebutat gela dobro podnosi uz reverzibilnu iritaciju kože i zanemariv rizik od sistemske toksičnosti u preporučenim uvjetima upotrebe.

U štakora ingenol mebutat nije bio povezan s učincima na razvoj fetusa pri i.v. primjeni doze do 5 µg/kg/dan (30 µg/m²/dan). U kunića nije bilo većih abnormalnosti. Manje abnormalnosti fetusa ili odstupanja primijećeni su kod fetusa ženki liječenih dozama od 1 µg/kg/dan (12 µg/m²/dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

izopropilni alkohol
hidroksietilceluloza
citrarna kiselina hidrat
natrijev citrat
benzilni alkohol
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Tube je potrebno zbrinuti nakon prvog otvaranja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozne višeslojne tube s unutarnjim slojem od polietilena visoke gustoće (HDPE) i aluminijskim zaštitnim slojem. Zatvarači od HDPE-a.

Picato 500 µg/g gel dostupan je u kartonskom pakiranju s 2 tube od kojih svaka sadrži 0,47 g gela.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/796/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. studenoga 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. srpnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet: radi dodatnog istraživanja incidencije maligniteta kože na liječenom području, osobito karcinoma pločastih stanica, nositelj odobrenja mora provesti randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u bolesnika liječenih ingenol mebutatom u usporedbi s podlogom kao kontrolom, tijekom najmanje 18 mjeseci praćenja, te dostaviti rezultate navedenog ispitivanja. Ispitivanje se treba temeljiti na dogovorenom planu ispitivanja.	
Završno izvješće ispitivanja treba podnijeti:	31. prosinca 2024.
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za	

stavljanje lijeka u promet: radi ispitivanja stope maligniteta kože (karcinom pločastih stanica, Bowenova bolest, karcinom bazalnih stanica, keratoakantom, maligni melanom) u bolesnika s aktiničkom keratozom liječenom ingenol mebutatom, nositelj odobrenja mora provesti kohortno ispitivanje u kojem se uspoređuju bolesnici liječeni ingenol mebutatom i bolesnici izloženi drugim terapijama aktiničke keratoze, te dostaviti rezultate navedenog ispitivanja. Završno izvješće ispitivanja treba podnijeti:	31. prosinca 2020.
--	-----------------------

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA OD 150 µg/g GELA

1. NAZIV LIJEKA

Picato 150 mikrograma/g gel
ingenoli mebutas

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan gram gela sadrži 150 mikrograma ingenol mebutata. Svaka tuba sadrži 70 mikrograma ingenol mebutata u 0,47 g gela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

izopropilni alkohol
hidroksietilceluloza
citratna kiselina hidrat
natrijev citrat
benzilni alkohol
pročišćena voda

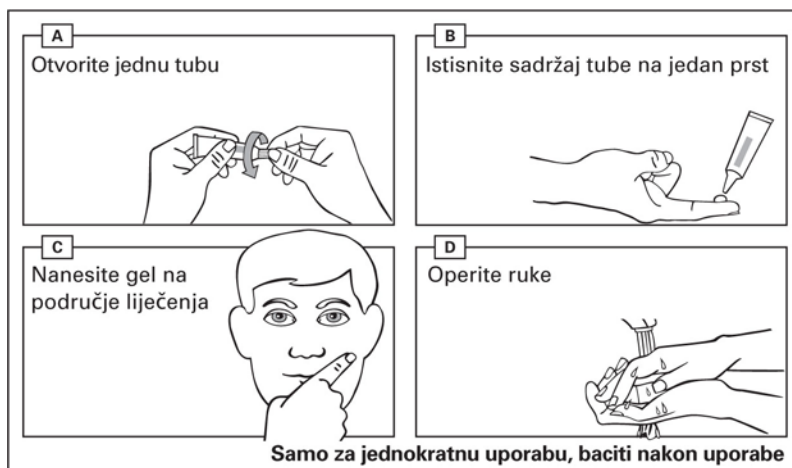
4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

gel
3 tube

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu upotrebu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za kožu

Mora biti otisnuto s unutarnje strane poklopca kutije:



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/796/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Picato 150 mcg/g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC: {broj}

SN: {broj}

NN: {broj}

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA OD 500 µg/g GELA

1. NAZIV LIJEKA

Picato 500 mikrograma/g gel
ingenoli mebutas

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan gram gela sadrži 500 mikrograma ingenol mebutata. Svaka tuba sadrži 235 mikrograma ingenol mebutata u 0,47 g gela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

izopropilni alkohol
hidroksietilceluloza
citratna kiselina hidrat
natrijev citrat
benzilni alkohol
pročišćena voda

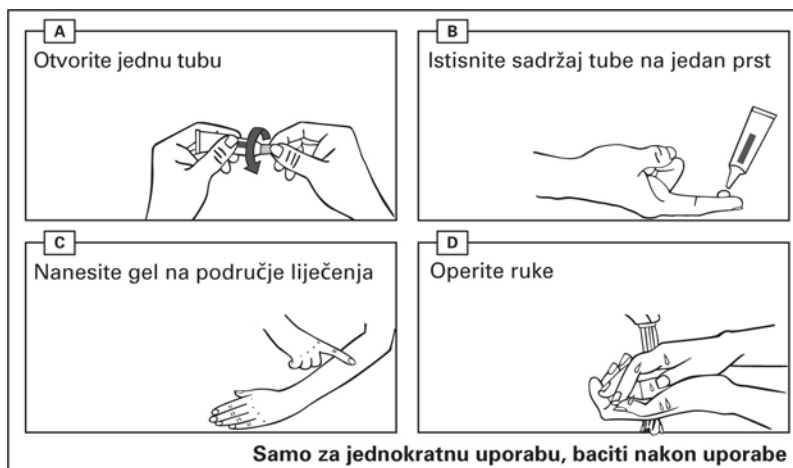
4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

gel
2 tube

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu upotrebu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za kožu

Mora biti otisnuto s unutarnje strane poklopca kutije:



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/796/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Picato 500 mcg/g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC: {broj}

SN: {broj}

NN: {broj}

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TUBA SA 150 µg/g GELA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Picato 150 µg/g gel
ingenoli mebutas
Za kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,47 g

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TUBA SA 500 µg/g GELA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Picato 500 µg/g gel
ingenoli mebutas
Za kožu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,47 g

6. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Picato 150 mikrograma/gram gel ingenol mebutat (ingenoli mebutas)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Picato i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Picato
3. Kako primjenjivati Picato
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Picato
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Picato i za što se koristi

Picato sadrži djelatnu tvar ingenol mebutat.

Ovaj lijek se koristi za lokalno (na koži) liječenje aktiničke keratoze, poznate i kao solarna keratoza, u odraslih. Aktiničke keratoze su područja hrapave kože kod ljudi koji su tijekom života bili izloženi prevelikoj količini sunčevog svjetla. Picato 150 mikrograma/gram gel koristi se za liječenje aktiničke keratoze na licu i vlasištu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Picato

Nemojte primjenjivati Picato

- ako ste alergični na ingenol mebutat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Picato.

- Pripazite da Vam lijek Picato ne dođe u oči. Dobro operite ruke nakon nanošenja gela. Ako slučajno dodirnete područje na koje ste nanijeli gel, ponovo operite ruke. Pazite da ne prenesete gel s područja liječenja u oči. Ako dođe do slučajnog doticaja s očima, uklonite gel ispirući ga velikim količinama vode i što prije potražite liječničku pomoć.
- Nemojte progutati ovaj lijek. Ako slučajno progutate ovaj lijek, popijte mnogo vode i potražite liječničku pomoć.
- Pazite da se Vaša koža prvo oporavi od drugih terapija ili kirurških zahvata prije uporabe ovog lijeka. Nemojte nanositi Picato na otvorene rane ili oštećenu kožu.
- Nemojte primjenjivati ovaj lijek iznutra, u blizini očiju, na unutarnjoj strani nosnica, u uhu ili na usnicama.

- Izbjegavajte sunčevo svjetlo što je više moguće (uključujući svjetiljke za sunčanje i solarije).
- Pratite pojavljuju li se na liječenom području nova ljuskasta crvena mjesta, otvorene rane, izdignute ili bradavičaste izrasline. Ako ih uočite, odmah se obratite liječniku.
- Ovaj lijek je namijenjen za liječenje jednog područja od 25 cm² tijekom tri dana.
- Ne upotrebljavajte više gela nego što Vam je savjetovao liječnik.
- Možete očekivati pojavu lokalnih kožnih reakcija, kao što su crvenilo i oticanje, nakon liječenja ovim lijekom (pogledajte dio 4). Obratite se liječniku ako se te lokalne kožne reakcije pogoršaju.

Djeca i adolescenti

Aktnička keratoza se ne javlja u djece, a ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Picato

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Ako ste prethodno upotrebljavali Picato ili druge slične lijekove, obavijestite svog liječnika prije početka liječenja.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Trebate izbjegavati uporabu lijeka Picato ako ste trudni.

Ako dojite, izbjegavajte fizički doticaj djeteta s liječenim područjem tijekom 6 sati nakon nanošenja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek nema nikakav utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Picato

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

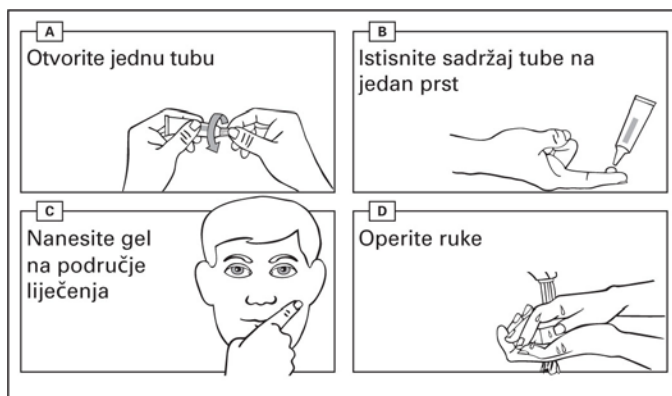
Ako su Vam propisane dvije različite jačine za liječenje dva različita područja, provjerite upotrebljavate li propisanu jačinu na odgovarajućem području. Nemojte upotrebljavati gel od 500 mikrograma/g na licu ili vlasištu jer bi to moglo dovesti do jakih lokalnih kožnih reakcija.

- Za liječenje aktiničke keratoze na licu i vlasištu nanosite jednu tubu Picato 150 mikrograma/g gela (koji sadrži 70 mikrograma ingenol mebutata) jedanput na dan 3 dana zaredom.

Upute za uporabu:

- Otvorite novu tubu svaki put kad upotrebljavate ovaj lijek. Skinite zatvarač s tube neposredno prije uporabe.
- Istisnite gel iz jedne tube na vrh prsta.
- Nanesite sadržaj jedne tube na jednu površinu od 25 cm² (npr. 5 cm x 5 cm).
- Nježno utrljajte gel na liječeno područje.
- Pustite da se to područje suši 15 minuta. Izbjegavajte diranje liječenog područja tijekom 6 sati nakon nanošenja lijeka.
- Operite ruke sapunom i vodom neposredno nakon nanošenja gela te između nanošenja ako su Vam propisane dvije različite jačine za dva različita područja.
- Nemojte primjenjivati ovaj lijek neposredno nakon tuširanja ili manje od 2 sata prije spavanja.
- Nemojte prati područja na koja ste nanijeli gel najmanje 6 sati nakon primjene.

- Nemojte sami dirati liječeno područje ni dopustiti nekom drugom ili kućnim ljubimcima da diraju liječeno područje tijekom razdoblja od 6 sati nakon nanošenja gela.
- Ne pokrivajte liječeno područje zavojima koji ne propuštaju zrak ili vodu nakon primjene ovog lijeka.
- Potpuni učinak lijeka Picato može se procijeniti otprilike 8 tjedana nakon liječenja.



Ako upotrebljavate Picato za liječenje vrata

Ako se više od polovice liječenog područja nalazi u *gornjem* dijelu vrata:

- primijenite Picato 150 mikrograma/g gel (lice i vlasište)

Ako se više od polovice liječenog područja nalazi u *donjem* dijelu vrata:

- primijenite Picato 500 mikrograma/g gel (trup i udovi)

Ako primijenite više lijeka Picato nego što ste trebali

Operite područje sapunom i vodom. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite teške kožne reakcije.

Ako ste zaboravili primijeniti Picato

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako ste zaboravili primijeniti Picato.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah zatražite liječničku pomoć u slučaju alergijske reakcije koja može uključivati oticanje usta, jezika ili grla kad primjenjujete ovaj lijek. Ta je nuspojava manje česta.

Nakon primjene ovog lijeka vjerojatno će doći do pojave crvenila, ljuštenja i krasti na koži na koju ste ga nanijeli. Ove nuspojave najčešće se javljaju unutar jednog dana od primjene ovog lijeka.

Nuspojave se mogu pogoršati do 1 tjedna nakon prestanka primjene ovog lijeka. Obično će doći do njihova poboljšanja unutar 2 tjedna od početka liječenja.

Može doći do infekcije kože u liječenom području (prijavljena je kao česta nuspojava koja može zahvatiti do 1 od 10 osoba pri liječenju lica i vlasišta).

Oticanje na mjestu primjene vrlo je često (prijavljeno je u više od 1 na 10 osoba). Oticanje na mjestu primjene na licu ili vlasištu može gravitirati prema području očiju.

Pojačaju li se gore opisani simptomi nakon prvog tjedna od prestanka primjene ovog lijeka, ili ako dođe do izlaska gnoja, možda imate infekciju i trebate se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Najčešće nuspojave koje se javljaju pri liječenju lica i vlasišta:

Vrlo česte nuspojave na liječenom području, mogu zahvatiti više od 1 na 10 osoba:

Na liječenom području:

- Dijelovi vanjskog sloja kože mogu se istrošiti (erozija)
- Mjehurići (vezikule, pustule)
- Ljuštenje (eksfolijacija)
- Kraste
- Crvenilo zbog proširenja malih krvnih žila (eritem)
- Bol (uključujući žarenje na mjestu primjene)

Najčešće nuspojave koje se javljaju pri liječenju trupa i udova:

Vrlo česte nuspojave na liječenom području, mogu zahvatiti više od 1 na 10 osoba:

Na liječenom području:

- Dijelovi vanjskog sloja kože mogu se istrošiti (erozija)
- Mjehurići (vezikule, pustule)
- Ljuštenje (eksfolijacija)
- Kraste
- Crvenilo zbog proširenja malih krvnih žila (eritem)

Druge moguće nuspojave koje se javljaju pri liječenju lica i vlasišta:

Česte nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 10 osoba:

Na liječenom području:

- Svrbež (pruritus)
- Iritacija

Druge nuspojave:

- Oticanje područja oko oka (periorbitalni edem)
- Oticanje (edem) ocnog kapka
- Glavobolja

Manje česte nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba:

Na liječenom području:

- Peckanje ili utrnulost (parestezija)
- Otvorene rane (čir)
- Cijedenje tekućine (iscjedak)
- Promjena boje kože (promjena u pigmentaciji)

Druge nuspojave:

- Bol u oku
- Ozljeda ili iritacija površine oka (rožnice, spojnice) nakon slučajne izloženosti

Rijetke nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 1000 osoba:

Na liječenom području:

- Ožiljak

Druge moguće nuspojave koje se javljaju pri liječenju trupa i udova:

Česte nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 10 osoba:

Na liječenom području:

- Svrbež (pruritus)
- Iritacija
- Bol (uključujući žarenje na mjestu primjene)

Manje česte nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba:

Na liječenom području:

- Peckanje ili utrnulost (parestezija)
- Otvorene rane (čir)
- Promjena boje kože (promjena u pigmentaciji)
- Osjećaj topline

Druge nuspojave:

- Ozljeđa ili iritacija površine oka (rožnice, spojnice) nakon slučajne izloženosti

Rijetke nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 1000 osoba:

Na liječenom području:

- Ožiljak

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Picato

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i tubi iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Samo za jednokratnu upotrebu. Nemojte ponovno upotrebljavati jednom otvorene tube.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**Što Picato sadrži**

- Djelatna tvar je ingenol mebutat. Jedan gram gela sadrži 150 mikrograma ingenol mebutata. Svaka tuba sadrži 70 mikrograma ingenol mebutata u 0,47 g gela.
- Drugi sastojci su izopropilni alkohol, hidroksietilceluloza, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, benzilni alkohol, pročišćena voda.

Kako Picato izgleda i sadržaj pakiranja

Picato 150 mikrograma/g gel je bistar i bezbojan, a svako kartonsko pakiranje sadrži 3 tube od kojih svaka sadrži 0,47 g gela.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

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

United Kingdom
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Picato 500 mikrograma/gram gel ingenol mebutat (ingenoli mebutas)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Picato i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Picato
3. Kako primjenjivati Picato
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Picato
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Picato i za što se koristi

Picato sadrži djelatnu tvar ingenol mebutat. Ovaj lijek se koristi za lokalno (na koži) liječenje aktiničke keratoze, poznate i kao solarna keratoza, u odraslih. Aktiničke keratoze su područja hrapave kože kod ljudi koji su tijekom života bili izloženi prevelikoj količini sunčevog svjetla. Picato 500 mikrograma/gram gel koristi se za liječenje aktiničke keratoze na tijelu, rukama, šakama i nogama.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Picato

Nemojte primjenjivati Picato

- ako ste alergični na ingenol mebutat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Picato.

- Pripazite da Vam lijek Picato ne dođe u oči. Dobro operite ruke nakon nanošenja gela. Ako slučajno dodirnete područje na koje ste nanijeli gel, ponovo operite ruke. Pazite da ne prenesete gel s područja liječenja u oči. Ako dođe do slučajnog doticaja s očima, uklonite gel ispirući ga velikim količinama vode i što prije potražite liječničku pomoć.
- Nemojte progutati ovaj lijek. Ako slučajno progutate ovaj lijek, popijte mnogo vode i potražite liječničku pomoć.
- Pazite da se Vaša koža prvo oporavi od drugih terapija ili kirurških zahvata prije uporabe ovog lijeka. Nemojte nanositi Picato na otvorene rane ili oštećenu kožu.
- Nemojte primjenjivati ovaj lijek iznutra, u blizini očiju, na unutarnjoj strani nosnica, u uhu ili na usnicama.
- Izbjegavajte sunčevo svjetlo što je više moguće (uključujući svjetiljke za sunčanje i solarije).

- Pratite pojavljuju li se na liječenom području nova ljuskasta crvena mjesta, otvorene rane, izdignute ili bradavičaste izrasline. Ako ih uočite, odmah se obratite liječniku.
- Ovaj lijek je namijenjen za liječenje jednog područja od 25 cm² tijekom dva dana.
- Ne upotrebljavajte više gela nego što Vam je savjetovao liječnik.
- Možete očekivati pojavu lokalnih kožnih reakcija, kao što su crvenilo i oticanje, nakon liječenja ovim lijekom (pogledajte dio 4). Obratite se liječniku ako se te lokalne kožne reakcije pogoršaju.

Djeca i adolescenti

Aktnička keratoza se ne javlja u djece, a ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Picato

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Ako ste prethodno upotrebljavali Picato ili druge slične lijekove, obavijestite svog liječnika prije početka liječenja.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Trebate izbjegavati uporabu lijeka Picato ako ste trudni.

Ako dojite, izbjegavajte fizički doticaj djeteta s liječenim područjem tijekom 6 sati nakon nanošenja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek nema nikakav utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Picato

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

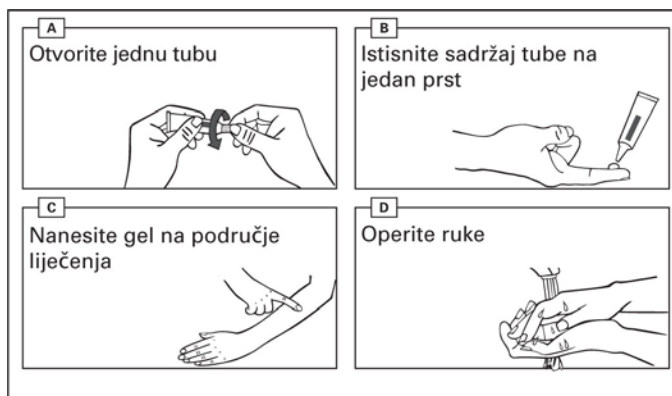
Ako su Vam propisane dvije različite jačine za liječenje dva različita područja, provjerite upotrebljavate li propisanu jačinu na odgovarajućem području. Nemojte primjenjivati gel od 500 mikrograma/g na licu ili vlasištu jer bi to moglo dovesti do jakih lokalnih kožnih reakcija.

- Za liječenje aktiničke keratoze na tijelu, rukama, šakama i nogama nanosite jednu tubu Picato 500 mikrograma/g gela (koji sadrži 235 mikrograma ingenol mebutata) jedanput na dan 2 dana zaredom.

Upute za uporabu:

- Otvorite novu tubu svaki put kad upotrebljavate ovaj lijek. Skinite zatvarač s tube neposredno prije uporabe.
- Istisnite gel iz jedne tube na vrh prsta.
- Nanesite sadržaj jedne tube na jednu površinu od 25 cm² (npr. 5 cm x 5 cm).
- Nježno utrljajte gel na liječeno područje.
- Pustite da se to područje suši 15 minuta. Izbjegavajte diranje liječenog područja tijekom 6 sati nakon nanošenja lijeka.
- Operite ruke sapunom i vodom neposredno nakon nanošenja gela te između nanošenja ako su Vam propisane dvije različite jačine za dva različita područja. Ako liječite ruke, operite samo vrh prsta kojim ste nanijeli gel.
- Nemojte primjenjivati ovaj lijek neposredno nakon tuširanja ili manje od 2 sata prije spavanja.
- Nemojte prati područja na koja ste nanijeli gel najmanje 6 sati nakon primjene.

- Nemojte sami dirati liječeno područje ni dopustiti nekom drugom ili kućnim ljubimcima da diraju liječeno područje tijekom razdoblja od 6 sati nakon nanošenja gela.
- Ne pokrivajte liječeno područje zavojima koji ne propuštaju zrak ili vodu nakon primjene ovog lijeka.
- Potpuni učinak lijeka Picato može se procijeniti otprilike 8 tjedana nakon liječenja.



Ako upotrebljavate Picato za liječenje vrata

Ako se više od polovice liječenog područja nalazi u *gornjem* dijelu vrata:

- primijenite Picato 150 mikrograma/g gel (lice i vlasište)

Ako se više od polovice liječenog područja nalazi u *donjem* dijelu vrata:

- primijenite Picato 500 mikrograma/g gel (trup i udovi)

Ako primijenite više lijeka Picato nego što ste trebali

Operite područje sapunom i vodom. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite teške kožne reakcije.

Ako ste zaboravili primijeniti Picato

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako ste zaboravili primijeniti Picato.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah zatražite liječničku pomoć u slučaju alergijske reakcije koja može uključivati oticanje usta, jezika ili grla kad primjenjujete ovaj lijek. Ta je nuspojava manje česta.

Nakon primjene ovog lijeka vjerojatno će doći do pojave crvenila, ljuštenja i krasti na koži na koju ste ga nanijeli. Ove nuspojave najčešće se javljaju unutar jednog dana od primjene ovog lijeka.

Nuspojave se mogu pogoršati do 1 tjedna nakon prestanka primjene ovog lijeka. Obično će doći do njihova poboljšanja unutar 4 tjedna od početka liječenja.

Može doći do infekcije kože u liječenom području (prijavljena je kao česta nuspojava koja može zahvatiti do 1 od 10 osoba pri liječenju lica i vlasišta).

Oticanje na mjestu primjene vrlo je često (prijavljeno je u više od 1 na 10 osoba). Oticanje na mjestu primjene na licu ili vlasištu može gravitirati prema području očiju.

Pojačaju li se gore opisani simptomi nakon prvog tjedna od prestanka primjene ovog lijeka, ili ako dođe do izlaska gnoja, možda imate infekciju i trebate se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Najčešće nuspojave koje se javljaju pri liječenju lica i vlasišta:

Vrlo česte nuspojave na liječenom području, mogu zahvatiti više od 1 na 10 osoba:

Na liječenom području:

- Dijelovi vanjskog sloja kože mogu se istrošiti (erozija)
- Mjehurići (vezikule, pustule)
- Ljuštenje (eksfolijacija)
- Kraste
- Crvenilo zbog proširenja malih krvnih žila (eritem)
- Bol (uključujući žarenje na mjestu primjene)

Najčešće nuspojave koje se javljaju pri liječenju trupa i udova:

Vrlo česte nuspojave na liječenom području, mogu zahvatiti više od 1 na 10 osoba:

Na liječenom području:

- Dijelovi vanjskog sloja kože mogu se istrošiti (erozija)
- Mjehurići (vezikule, pustule)
- Ljuštenje (eksfolijacija)
- Kraste
- Crvenilo zbog proširenja malih krvnih žila (eritem)

Druge moguće nuspojave koje se javljaju pri liječenju lica i vlasišta:

Česte nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 10 osoba:

Na liječenom području:

- Svrbež (pruritus)
- Iritacija

Druge nuspojave:

- Oticanje područja oko oka (periorbitalni edem)
- Oticanje (edem) ocnog kapka
- Glavobolja

Manje česte nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba:

Na liječenom području:

- Peckanje ili utrnulost (parestezija)
- Otvorene rane (čir)
- Cijedenje tekućine (iscjedak)
- Promjena boje kože (promjena u pigmentaciji)

Druge nuspojave:

- Bol u oku
- Ozljeda ili iritacija površine oka (rožnice, spojnice) nakon slučajne izloženosti

Rijetke nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 1000 osoba:

Na liječenom području:

- Ožiljak

Druge moguće nuspojave koje se javljaju pri liječenju trupa i udova:

Česte nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 10 osoba:

Na liječenom području:

- Svrbež (pruritus)
- Iritacija
- Bol (uključujući žarenje na mjestu primjene)

Manje česte nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba:

Na liječenom području:

- Peckanje ili utrnulost (parestezija)
- Otvorene rane (čir)
- Promjena boje kože (promjena u pigmentaciji)
- Osjećaj topline

Druge nuspojave:

- Ozljeđa ili iritacija površine oka (rožnice, spojnice) nakon slučajne izloženosti

Rijetke nuspojave, mogu zahvatiti do 1 na 1000 osoba:

Na liječenom području:

- Ožiljak

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Picato

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i tubi iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Samo za jednokratnu upotrebu. Nemojte ponovno upotrebljavati jednom otvorene tube.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**Što Picato sadrži**

- Djelatna tvar je ingenol mebutat. Jedan gram gela sadrži 500 mikrograma ingenol mebutata. Svaka tuba sadrži 235 mikrograma ingenol mebutata u 0,47 g gela.
- Drugi sastojci su izopropilni alkohol, hidroksietilceluloza, citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, benzilni alkohol, pročišćena voda.

Kako Picato izgleda i sadržaj pakiranja

Picato 500 mikrograma/g gel je bistar i bezbojan, a svako kartonsko pakiranje sadrži 2 tube od kojih svaka sadrži 0,47 g gela.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

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

United Kingdom
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za ingenol mebutat, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Uzimajući u obzir svrhu liječenja aktiničke keratoze, a to je prevencija maligniteta kože, te broj slučajeva tumora kože prijavljenih s ingenol mebutatom u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, PRAC je izrazio ozbiljnu zabrinutost vezanu uz utjecaj rizika od tumora kože na omjer koristi i rizika lijeka Picato. PRAC smatra da je potrebna temeljita ocjena svih dostupnih podataka koji se odnose na malignitete kože, uključujući rezultate ispitivanja LP0041-63, na omjer koristi i rizika lijeka Picato. Osim toga, potrebno je izmijeniti informacije o lijeku vezane uz primjenu ingenol mebutata i rizik od maligniteta kože. PRAC je također suglasan kako je za minimizaciju ovog rizika potrebno uputiti i pismo zdravstvenim radnicima.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za ingenol mebutat, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) ingenol mebutat nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Lijek koji više nije odobren