

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Picato 150 mikrogramm/gramm gél

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A gél grammonként 150 µg ingenol mebutátot tartalmaz. Minden egyes tubus 70 µg ingenol mebutátot tartalmaz 0,47 g gélben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gél.

Átlátszó, színtelen gél.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Picato a nem hyperkeratoticus, nem hypertrophias keratosis actinica külsőleges kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Aktinikus keratózis az arcon és a hajás fejbőrön felnőttek esetében

Egy tubus (70 µg/g ingenol mebutátot tartalmazó) 150 µg/g Picato gél naponta egyszer, 3 egymást követő napon kell alkalmazni az érintett területen.

Az optimális terápiás hatás mintegy 8 héttel a kezelés után állapítható meg.

A Picato ismételt terápiás ciklusa alkalmazható, ha a 8 hét után végzett kontrollvizsgálaton elégtelen válaszreakció látható, vagy ha a következő vizsgálatokon olyan léziók jelennek meg újra, amelyek ennél a vizsgálatnál nem voltak láthatók.

Gyermekek és serdülők

A Picato-nak gyermekeknél nincs releváns alkalmazása.

Idősek

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.1 pont).

Károsodott immunrendszerű betegek

Károsodott immunrendszerű betegek kezelésével kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, de szisztémás kockázatok nem várhatóak, mivel az ingenol mebutát nem szívódik fel szisztémásan.

Az alkalmazás módja

Egy tubus tartalma egy körülbelül 25 cm² (pl. 5 cm x 5 cm) kezelési területet fed le. A tubus csak egyszeri alkalommal használható és a használat után ki kell dobni (lásd 6.6 pont).

A tubusban található gélt az ujjbegyre kell nyomni és egyenletesen kell eloszlatni a teljes kezelendő területen, majd hagyni kell 15 percig száradni. Egy tubus tartalmát egy 25 cm²-es kezelési területhez kell felhasználni.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

A nyak kezelése esetén:

Ha a kezelt terület több mint fele a nyak felső részén helyezkedik el, akkor a Picato 150 µg/g gélt kell alkalmazni az arc és fejbőr esetén előírt adagolás szerint. Ha a kezelt terület több mint fele a nyak alsó részén helyezkedik el, akkor a Picato 500 µg/g gélt kell alkalmazni a törzs és végtagok esetén előírt adagolás szerint.

Ha egyidejűleg az arcon vagy a fejbőrön lévő területet, illetve a törzsön és végtagokon lévő másik területet is kezelnek, a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ellenőrizték a megfelelő hatáserősség alkalmazását. Ügyelni kell arra, hogy ne alkalmazzák a Picato 500 µg/g gélt az arcon vagy a hajas fejbőrön, mivel az a helyi bőrreakciók magasabb incidenciájához vezethet.

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy Picato alkalmazása után, illetve ha két különböző területhez különböző hatáserősség szükséges, a helyi alkalmazások között szappannal és vízzel azonnal mossanak kezét. Ha a kezelés a kézen történik, akkor csak a gél felvitelére használt ujjbegyet kell megmosni.

A Picato felvitelét követő 6 órás időszakban kerülni kell a kezelt terület lemosását vagy megérintését. Ezen időszakot követően a kezelt terület bőrkímélő szappannal és vízzel lemosható.

A Picato nem alkalmazható közvetlenül zuhanyozást követően vagy kevesebb mint 2 órával lefekvés előtt.

A Picato felvitelét követően a kezelt területre nem szabad okkluzív kötszert helyezni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szembe kerülés

Ha a készítmény a szemmel érintkezik, kémiai conjunctivitist és a corneán égési sérüléseket okozhat. A betegeknek alaposan kezét kell mosniuk a gél alkalmazása után, illetve minden alkalommal, ha megérintik a kezelt területet, nehogy a gél véletlenül a szemükbe kerüljön. Ha a készítmény véletlenül a szembe kerül, bő vízzel azonnal ki kell öblíteni és a betegnek a lehető leghamarabb orvoshoz kell fordulnia. A Picato véletlen szembe kerülését követően várhatóan szembetegségek és szemészeti tünetek, például szemhéj oedema és preorbitalis oedema, következhetnek be (lásd 4.8 pont).

Lenyelés

A Picato-t nem szabad lenyelni. Véletlen lenyelés esetén a beteg igyon sok vizet, és forduljon orvoshoz.

Általános

A Picato alkalmazása mindaddig nem javasolt, amíg az előzőleg alkalmazott gyógyszeres vagy sebészi kezelést követően a bőr meg nem gyógyult, a készítményt nem szabad alkalmazni nyílt sebekben vagy a sérült bőrön, ahol a bőr védőfunkciója (a bőrbarrier) sérült.

A Picato nem alkalmazható a szem környékén, az orrcimpa belsejében, a fül belsejében vagy az ajkakon.

Helyi bőrreakciók

A Picato külsőleges alkalmazását követően várhatóan helyi bőrreakciók, úgymint bőrpír, pikkelyes leválás/lehámlás, pörkösödés jelentkeznek (lásd 4.8 pont). A helyi bőrreakciók átmenetiek, és rendszerint a kezelés megkezdésének 1. napján lépnek fel, és csúcsintenzitásuk a kezelés befejezését követő legfeljebb 1 hétig tart. A helyi bőrreakciók rendszerint a kezelés megkezdését követő 2 héten belül múlnak el az arc és a hajas fejbőrön található területek kezelésekor, és a kezelés megkezdését követő 4 héten belül múlnak el a törzsön és a végtagokon található területek kezelésekor. Lehetséges, hogy a kezelés hatásossága a helyi bőrreakciók gyógyulásáig nem értékelhető ki megfelelően.

Napsugárzás

100 µg/g ingenol mebutát gél egyszeri és többszöri alkalmazását követően vizsgálatokat végeztek az UV besugárzásnak a bőrre gyakorolt hatásairól. Az ingenol mebutát gél semmilyen potenciált nem mutatott a fotóirritációra vagy a fotoallergiás hatásokra. Azonban a betegség természetéből kifolyólag kerülni vagy csökkenteni kell a napfénnel (ideértve a kvarclámpával és szoláriummal) való tartós érintkezést.

Keratoacanthoma, basalsejtes carcinoma, Bowen-kór, laphámcarcinoma

Egy, a forgalomba hozatal utáni klinikai vizsgálatból, valamint forgalomba hozatal után a kezelt területen belül, az ingenol mebutát gél alkalmazása után hetekkel vagy hónapokkal később kialakuló keratoacanthomáról, basalsejtes carcinomáról, Bowen-kórról, laphámcarcinomáról érkeztek bejelentések (lásd 5.1 pont). Az ingenol mebutát óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében bőrtumor szerepel. Az egészségügyi szakembereknek figyelmeztetni kell a betegeket arra, hogy gondosan figyeljék, nem alakul-e ki valamilyen laesio a kezelt területen, és ha ilyet észlelnek, haladéktalanul forduljanak orvoshoz.

Keratosis actinica megfigyelés alatt tartása

A keratosis actinica nem jellemző vagy malignitásra gyanús laesio esetében a megfelelő kezelés megállapítása érdekében biopsziát kell végezni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A szisztémásan felszívódó gyógyszerekkel való kölcsönhatások nem tekinthetők valószínűnek, mivel a Picato nem szívódik fel szisztémásan.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ingenol mebutát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek enyhe embrio-foetotoxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A külsőleges ingenol mebutát kezelést kapó emberek esetén a kockázatok jelentkezése nem valószínű, mivel a Picato nem szívódik fel szisztémásan. Elővigyázatosságból a Picato használatát terhesség alatt ajánlatos kerülni.

Szoptatás

Nem várható, hogy a szoptatott újszülöttnél/csecsemőnél bármilyen hatás is kialakul, mivel a Picato nem szívódik fel szisztémásan. A szoptató anyát fel kell világosítani arról, hogy a Picato alkalmazását követő 6 órában a fizikális kapcsolat az újszülött/csecsemő és a kezelt terület között kerülendő.

Termékenység

Az ingenol mebutáttal nem végeztek termékenységi vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Picato nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a helyi bőrreakciók voltak, ideértve a bőrpírt, pikkelyes leválást/lehámlást, pörkösödést, duzzanatot, hólyagképződést/tályogképződést és eróziót/fekélyképződést az ingenol mebutát gél alkalmazási helyén, a MedDRA fogalmakat lásd az 1. táblázatban. Az ingenol mebutát alkalmazását követően a legtöbb beteg (>95%) egy vagy több helyi bőrreakciót tapasztalt. Az alkalmazás helyén fellépő fertőzésről számoltak be az arc és a fejbőr kezelésekor.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat az összesen 1002 beteg bevonásával végzett, négy vivőanyag kontrollált, 3. fázisú vizsgálatban kezelt, aktinikus keratózisban szenvedő 499 beteg 150 µg/g vagy 500 µg/g Picato-expozíciót és a forgalomba hozatalt követő jelentéseket mutatja be. A betegek területi kezelést kaptak (25 cm² területen) 150 µg/g vagy 500 µg/g koncentrációjú Picato-val vagy vivőanyaggal naponta egyszer, a területnek megfelelően 2 vagy 3 napon keresztül.

Az alábbi táblázat a mellékhatásokat MedDRA szervrendszeri kategóriáinként és anatómiai elhelyezkedés szerint mutatja be.

A gyakorisági kategóriák a következő egyezmény szerint lettek meghatározva:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat – Mellékhatások a MedDRA szervrendszer kategória szerint		
	Gyakoriság	
Szervrendszer	Arc és fejbőr	Törzs és végtagok
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Az alkalmazás helyén fellépő pustulák	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő fertőzés	Gyakori	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Túlérzékenység (beleértve az angiooedemát is)	Nem gyakori	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Fejfájás	Gyakori	
Szembetegségek és szemészeti tünetek*		
Szemhéj oedema	Gyakori	
Periorbitalis oedema	Gyakori	
Kémiai conjunctivitis, égési sérülés a corneán**	Nem gyakori	Nem gyakori
Szemfájás	Nem gyakori	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Az alkalmazás helyén fellépő erosio	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

Az alkalmazás helyén fellépő vesicula	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő duzzanat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő bőrhámlás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő pörkösödés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő bőrpír	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő fájdalom***	Nagyon gyakori	Gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő viszketés	Gyakori	Gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő irritáció	Gyakori	Gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő váladékozás	Nem gyakori	
Az alkalmazás helyén fellépő paraesthesia	Nem gyakori	Nem gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő fekély	Nem gyakori	Nem gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő pigmentációs változások	Nem gyakori	Nem gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő melegségérzés		Nem gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő hegképződés	Ritka	Ritka

*: Az alkalmazás helyén, az arcon vagy fejbőrön fellépő duzzanat a szem körüli területre is ráterjedhet

**: Véletlen szembe kerülés: A forgalomba hozatal után jelentések érkeztek kémiai conjunctivitisről és a corneán kialakult égési sérülésekről, amikor a készítmény véletlenül a szembe került (a szembe kerülés elkerülésével kapcsolatban lásd 4.2 és 4.4 pont)

***: Beleértve az alkalmazás helyén fellépő égő érzést is.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A >1%-os előfordulási gyakorisággal megjelenő, azoknak a helyi bőrreakcióknak az incidenciája, amelyek mind az „arcon/fejbőrön” és a „törzsön/végtagokon” kialakultak, sorrendben a következők voltak: alkalmazás helyén fellépő bőrpír (94% és 92%), alkalmazás helyén fellépő bőrhámlás (85% és 90%), alkalmazás helyén fellépő pörkösödés (80% és 74%), alkalmazás helyén fellépő duzzanat (79% és 64%), alkalmazás helyén fellépő vesicula (13% és 20%) alkalmazás helyén fellépő pustulák (43% és 23%) és alkalmazás helyén fellépő erosio (31% és 25%).

Súlyos helyi bőrreakciók fordultak elő 29%-os előfordulási gyakorisággal az arcon és a fejbőrön és 17%-os gyakorisággal fordultak elő a törzsön és a végtagokon. A >1%-os előfordulási gyakorisággal megjelenő helyi bőrreakciók a következő előfordulási gyakorisággal jelentkeztek az arcon/fejbőrön, illetve a törzsön/végtagokon egyaránt, ebben a sorrendben: alkalmazás helyén fellépő bőrpír (24% és 15%), alkalmazás helyén fellépő bőrhámlás (9% és 8%), alkalmazás helyén fellépő pörkösödés (6% és 4%), alkalmazás helyén fellépő duzzanat (5% és 3%), alkalmazás helyén fellépő pustulák (5% és 1%).

Hosszú távú követés

Az 57. napon teljes javulást (clearance-t) elérő összesen 198 beteget (184 Picato-val kezelt és 14 vivőanyaggal) további 12 hónapig követtek. Egy másik vizsgálatban 329 olyan beteget, akiket

kezdetben krioterápiával kezelték az arcon/hajas fejbőrön, három hét után a következők valamelyikére randomizáltak: Picato 150 µg/g gél (n=158) vagy vivőanyag (n=150) 3 napig ugyanazon a bőrtérületen. A Picato-csoportból 149 beteget, a vivőanyagcsoportból pedig 140 beteget követtek 12 hónapig. Egy későbbi vizsgálatban 450 beteget kezelték kezdetben Picato 150 µg/g géllal, közülük 134 beteget randomizáltak egy második terápiás ciklusra a Picato 150 µg/g géllal, és a betegeket az első kezeléstől számítva maximum 12 hónapig követték.

Ezek az eredmények nem változtatták meg a Picato biztonságossági profilját (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Picato túlادagolása növelheti a helyi bőrreakciók előfordulási gyakoriságát. Túlادagolás esetén a klinikai tüneteket kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antibiotikumok és kemoterapeutikumok bőrgyógyászati használatra, egyéb kemoterapeutikumok. ATC kód: D06BX02.

Hatásmechanizmus

Az ingenol mebutát hatásmechanizmusa a keratinizáció kezelésében való alkalmazása során még jellemzésre vár. *In vivo* és *in vitro* vizsgálatokban kimutatták az ingenol mebutát hatásainak kettős hatásmechanizmusát: 1) sejtpusztulást idézőelő a helyi károsodás területén 2) elősegíti a gyulladást elősegítő citokinek és chemokinek helyi termelődésével és immunkompetens sejtek infiltrációjával jellemzett gyulladásos választ.

Farmakodinámiás hatások

Az ingenol mebutát biológiai hatásaival kapcsolatban lefolytatott két klinikai vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a helyi alkalmazás epidermalis necrosist és súlyos gyulladásos reakciót okoz a kezelt bőr epidermisében és az arra felső részében, melyre túlnyomórészt a T-sejtek, a neutrofilek és a makrofágok beszűrődése jellemző. Dermális necrosist ritkán figyeltek meg.

A kezelt területről vett bőrbioptizák génexpressziós profiljai a szövettani értékelésekkel összhangban a gyulladásos reakciókra és a sérülésekre adott reakciókra emlékeztetnek.

A kezelt bőr reflexiós konfokális mikroszkópiával történő nem-invazív vizsgálata azt mutatta, hogy az ingenol mebutát által kiváltott bőrelváltozások visszafordíthatóak voltak, és a kezelés utáni 57. napon az összes mért paraméter csaknem teljes mértékben normalizálódott, amelyet klinikai eredmények és állatkísérletek is alátámasztottak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két, 547 felnőtt beteg bevonásával végzett kettős-vak, vivőanyag kontrolllos klinikai vizsgálatban vizsgálták az arcon és a fejbőrön 3 egymást követő napon alkalmazott 150 µg/g Picato hatásosságát és biztonságosságát. Hasonlóképpen, két, 458 felnőtt beteg bevonásával végzett kettős-vak, vivőanyag kontrolllos klinikai vizsgálatban vizsgálták a törzsön és a fejbőrön 2 egymást követő napon alkalmazott 500 µg/g Picato hatásosságát és biztonságosságát. A betegek egy 8 hetes követési időszakkal folytatták a vizsgálatokat, amely során klinikai megfigyelésekre és biztonságossági monitorozásra tértek vissza. A teljes és részleges javulási arányként mért hatásosságot, valamint a középérték százalékos csökkenést az 57. napon értékelték ki (lásd 2. táblázat).

A betegek 4-8 klinikailag jellemző, látható, különálló, nem hyperkeratotikus, nem hypertrophiás keratosis actinica léziókkal rendelkeztek egy 25 cm²-es összefüggő kezelési területen az arcon vagy a fejbőrön vagy a törzsön vagy a végtagokon. Minden egyes ütemezett adagolási napon a teljes kezelési területre alkalmazták a vizsgálati gélt.

Az előírások betartásának aránya magas volt, a vizsgálatokat a betegek 98%-a befejezte.

A vizsgálati betegek életkora 34-89 év között volt (az átlagéletkor a két hatásérősség esetében 64, illetve 66 év volt) és 94%-uk tartozott az I-es, II-es, III-as Fitzpatrick-féle bőrtípusba.

Az 57. napon a Picato-val kezelt betegek magasabb teljes vagy részleges javulási arányokat értek el, mint a vivőanyaggal kezelt betegek ($p < 0,001$). A keratosis actinica léziók átlagos százalékos csökkenése magasabb volt az ingenol mebutáttal kezelt csoportnál, mint a vivőanyaggal kezelt csoportnál (lásd 2. táblázat).

2. táblázat – A teljes vagy részleges javulást elérő betegek aránya és a medián százalékos (%) léziócsökkenés keratosis actinicában				
	Arc és fejbőr		Törzs és végtagok	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Vivőanyag (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Vivőanyag (n=232)
Teljes javulási arány ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Részleges javulási arány ^b (≥ 75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Medián %-os csökkenés ^c	83%	0%	75%	0%

^a A teljes javulás arányát azon betegek arányaként határozták meg, akik nem rendelkeztek klinikailag látható keratosis actinica lézióval (nulla) a kezelt területen.

^b A részleges javulás arányát azon betegek százalékaként határozták meg, akiknél a kiindulási keratosis actinica léziók számának 75%-a vagy annál nagyobb része eltűnt.

^c A keratosis actinica léziók medián százalékos (%) csökkenése a kiinduláshoz képest.

^d $p < 0,001$; a vivőanyaggal összehasonlítva logisztikus regressziót alkalmazva a kezelés, vizsgálat és az anatómiai elhelyezkedés tényezőket alkalmazva.

A hatásosság szintje az egyedi anatómiai elhelyezkedésektől függően eltérő volt. Az egyes elhelyezkedési területeken belül a vivőanyag csoporthoz viszonyítva a teljes és a részleges gyógyulási arányok magasabbak voltak az ingenol mebutáttal kezelt csoport esetében (lásd 3. és 4. táblázat).

3. táblázat - Az arcon és a fejbőrön való anatómiai elhelyezkedés alapján, az 57. napon teljes vagy részleges gyógyulást elérő vizsgálati alanyok száma és százaléka (95% CI)				
	Teljes gyógyulás		Részleges gyógyulás (≥ 75%)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Vivőanyag (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Vivőanyag (n=270)
Arc	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Fejbőr	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

4. táblázat - A törzsön és a végtagokon való anatómiai elhelyezkedés alapján, az 57. napon teljes vagy részleges gyógyulást elérő vizsgálati alanyok száma és százaléka (95% CI)		
	Teljes gyógyulás	Részleges gyógyulás (≥ 75%)

	Picato 500 µg/g (n=226)	Vivőanyag (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Vivőanyag (n=232)
Kar	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Kézfej	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Mellkas	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Egyéb ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aAz egyéb kategóriába tartozik a váll, hát, láb stb.

A 150 µg/g Picato-val folytatott 3 napos kezelés vagy az 500 µg/g Picato-val folytatott 2 napos kezelést az 57. hétig értékelték ki, a jelentett mellékhatások enyhe, illetve közepes fokúak voltak, és mind szövődmény nélkül gyógyult.

Statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg a betegek által jelentett eredmények tekintetében a Picato-t kapó betegek javára a vivőanyag gél kapó betegekkel szemben. Magasabb átlagos elégedettséget jelző, magasabb átlagos globális beteg megelégedettségi pontszámokat tapasztaltak az ingenol mebutát-csoportokban a vivőanyag-csoportokkal összehasonlítva ($p < 0,001$) a Gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos megelégedettségről szóló kérdőívvel (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – TSQM) mérve.

Hosszú távú hatásosság

Három prospektív, megfigyeléses, hosszú távú 1 éves követéses vizsgálatot folytattak le, hogy a kezelési területen recidíváló keratosis actinica léziókkal értékeljék a tartós hatásosságot valamint a biztonságosságot a Picato-t kapó betegek körében. Egy vizsgálat során a betegeket 150 µg/g Picato-val kezelték 3 napon keresztül az arcon vagy a hajás fejbőrön és két vizsgálat során a betegeket 500 µg/g Picato-val kezelték 2 napon keresztül a törzsön vagy a végtagokon. A hosszú távú követésben való részvételre csak azok a betegek voltak alkalmasak, akik teljes javulást értek el a kezelt területén a 3. fázisú vizsgálatok végén (57. nap). A betegeket 12 hónapon keresztül 3 havonta ellenőrizték (lásd az 5. táblázatot).

5. táblázat – A keratosis actinica léziók kiújulási aránya		
	Picato 150 µg/g gél Arc és fejbőr (n=108)	Picato 500 µg/g gél Törzs és végtagok (n=76^c)
12 hónapos kiújulási arány KM becslés (95% CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Lézió a 12 hónapos ^b kiújulási arány alapján Átlag (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

^a A kiújulási arány a vizit kitűzött vizsgálati dátumán százalékbant kifejezett Kaplan-Meier (KM) -féle becslés (95% CI). A kiújulás a korábbi 3. fázisú vizsgálatok 57. napján teljes javulást elérő betegeknél, a korábban kezelt területen beazonosított bármely keratosis actinica lézióként került meghatározásra.

^b A lézió alapú kiújulási arány az egyes betegeknél a keratosis actinica léziók számának arányaként meghatározva a 12 hónapban, a korábbi 3. fázisú vizsgálatoknál a kiinduláskor észlelt léziók számához képest.

^c Ezen betegek közül 38 vizsgálati alanyt korábban már kezelték egy vivőanyaggal kontrollált 3. fázisú vizsgálatban, és 38 alanyt kezelték korábban egy nem-kontrollált 3. fázisú vizsgálatban.

A laphámcarcinomává fejlődés kockázata

A vizsgálat végén (57. nap) a kezelt területen jelentett laphámcarcinomák (SCC) száma összehasonlítható volt az ingenol mebutát géllal kezelt betegeknél (0,3%, 1165 betegből 3) és a

vivőanyaggal kezelt betegeknél (0,3%, 632 betegből 2) az ingenol mebutáttal végzett keratosis actinica klinikai vizsgálatokban.

Három prospektív, megfigyeléses, hosszú távú 1 éves követéses vizsgálat során egyetlen betegnél sem jelentettek laphámcarcinomát (0 a 184 korábban ingenol mebutáttal kezelt betegből).

A több terápiás ciklus alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok

Egy kettős-vak, vivőanyag-kontrollos vizsgálatban 150 µg/g Picato gélből legfeljebb két terápiás ciklust alkalmaztak 450 beteg esetében, akiknél 4–8 keratosis actinica lézió állt fenn egy 25 cm²-es kezelési területen az arcon vagy a hajas fejbőrön. Azoknál a betegeknél, akiknél az első terápiás ciklus 8 hét után nem eredményezett teljes javulást (clearance-t) a kezelési terület összes keratosis actinica lézióját tekintve, egy másik terápiás ciklust is alkalmaztak, randomizáltan Picato géllal vagy vivőanyaggal. Azokat a betegeket, akiknél az első terápiás ciklus teljes javulást eredményezett, a 26. és 44. héten kontrollálták, és amennyiben visszaesés mutatkozott a kezelt területen, második terápiás ciklust alkalmaztak randomizáltan. Minden beteg esetében 8 héttel a randomizálás után mérték fel a hatásosságot. A nyílt címkés módon alkalmazott első terápiás ciklus teljes javulási (clearance) aránya 62% volt (277/450). A randomizált és vakosított második terápiás ciklus eredményeit a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat – A terület teljes javulása (clearance)^a a randomizálás után 8 héttel és 12 hónappal				
	Kezelésnek ellenálló terület^c		Kiújuló terület^d	
	Picato 150 µg/g gél (n=92)	Vivőanyag (n=49)	Picato 150 µg/g gél (n=42)	Vivőanyag (n=20)
8 héttel a randomizálás után	47% (43) (p=0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^b)	25% (5)
12 hónap	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)
^a A teljes javulási (clearance) arány meghatározása: azon betegek aránya, akiknél nincs klinikailag látható keratosis actinica lézió a kezelési területen. ^b A Picato 150 µg/g gél Cochran-Mantel-Haenszel próbája a vivőanyaggal összehasonlítva, anatómiai hely (arc/hajas fejbőr) és ország szerint korrigálva. ^c Azok a betegek, akiknél az első terápiás ciklus nem ért el teljes javulást a kezelt terület összes keratosis actinica lézióját tekintve. ^d Azok a betegek, akiknél az első terápiás ciklus teljes javulást ért el, de a kezelt területen kiújulás mutatkozott a 26. vagy a 44. héten.				

Krioterápia utáni alkalmazás az arcon és a hajas fejbőrön lévő keratosis actinica esetében

Egy kétkaros vizsgálatban 329 felnőtt beteg vett részt, akiknél az arcon és a hajas fejbőrön keratosis actinica állt fenn. A kezelési területen lévő összes látható lézió krioterápiája után 3 héttel Picato 150 µg/g géllal vagy vivőanyaggal végzett kezelésre randomizálták a betegeket. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik 4-8 klinikailag jellemző, látható, különálló, nem hypertrophiás, nem hyperkeratotikus, keratosis actinica léziókkal rendelkeztek egy 25 cm²-es összefüggő kezelési területen.

Tizenegy héttel a kiindulás után, vagyis 8 héttel a Picato géllal vagy vivőanyaggal való kezelés után a teljes javulást (clearance-t) elérő vizsgálati alanyok aránya 61% volta Picato-csoportba randomizált betegek körében, és 49% volt a vivőanyaggal kezelt betegek körében. 12 hónap után a teljes javulás aránya az előbb említett csoportokban 31%, illetve 19% volt. A keratosis actinica léziók számának százalékos csökkenése a Picato-csoportban 83% volt 11 hét után és 57% volt 12 hónap elteltével, a vivőanyaggal kezelt csoportban pedig 78% volt 11 hét után és 42% volt 12 hónap elteltével. A keratosis actinica léziók számának középértéke a Picato-csoportban 5,7 volt a kiinduláskor, 0,8 volt 11 hét elteltével és 0,9 volt 12 hónap elteltével, míg a vivőanyaggal kezelt csoportban ugyanezen időpontokban 5,8; 1,0 és 1,2 középértékek adódtak.

A vizsgálatból származó biztonságossági eredmények hasonlóak voltak a monoterápiában alkalmazott Picato 150 µg/g gél biztonságossági profiljához.

A nagyobb területek kezelésével kapcsolatos tapasztalatok

A szisztémás expozíció felmérésére lefolytatott kettős-vak, vivőanyag-kontrollos vizsgálat során 4 tubusból 500 µg/g Picato-t alkalmaztak naponta, 2 egymást követő napon, 100 cm²-es összefüggő kezelési területen. Az eredmények nem mutattak szisztémás felszívódást.

Az 500 µg/g Picato jól tolerálhatónak bizonyult a törzsön és a végtagokon történő 100 cm²-es összefüggő kezelési területre alkalmazva.

Egy kettős-vak, vivőanyag-kontrollos vizsgálatban, amelyben a törzsön és a végtagokon fennálló keratosis actinica-ban szenvedő betegek vettek részt, 600 µg/g ingenol mebutát gél tartalmazó vizsgálati készítményt alkalmaztak naponta egyszer, 2, 3, illetve 4 napon keresztül, egy 250 cm²-es bőrfelületen. A vizsgálatban volt egy nagy csoport is, amelyben napfény által súlyosan károsított bőrbetegségek voltak. Az ingenol mebutátot tartalmazó vizsgálati készítménnyel kezelt 163 betegből 12 betegnél jelentettek a kezelt területen belül kialakult, 16 bőrtumoros eseményt (központilag kiértékelt patológia alapján: 1 SCC, 1 Bowen-kór, 14 keratoacanthoma), míg a vivőanyaggal kezelt csoportban 61 beteg közül egyetlen ilyen esetet sem jelentettek.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Picato vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől keratosis actinica-ban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Idősek

Az ingenol mebutát géllel lefolytatott keratosis actinica klinikai vizsgálatokban a Picato-val kezelt 1165 beteg közül 656 beteg (56%) 65 éves vagy idősebb volt, míg 241 beteg (21%) 75 éves vagy idősebb volt. A biztonságosság és a hatásosság tekintetében a fiatalabb és az idősebb betegek között nem figyeltek meg különbséget.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ingenol mebutát és metabolitjai szisztémás farmakokinetikai profilját embernél nem határozták meg, mivel a külsőleges alkalmazást követően a teljes vérszint mennyiségileg nem határozható meg.

Felszívódás

Nem észleltek szisztémás felszívódást a kimutathatósági határértéken vagy afölött (0,1 ng/ml), amikor 4 tubusból 500 µg/g Picato-t alkalmaztak naponta, 2 egymást követő napon 100 cm² területre keratosis actinica-ban szenvedő betegek alkarjának dorzális felszínére.

In vitro vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy az ingenol mebutát nem gátolja, illetve nem indukálja a humán citokróm P450 izoenzimeket.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nem klinikai biztonságossági vizsgálatok igazolták, hogy az ingenol mebutát gél külsőleges alkalmazása, a megadott alkalmazási feltételek betartásával visszafordítható bőrirritáció és a szisztémás toxicitás elhanyagolható kockázata mellett jól tolerálható.

Patkányoknál a legfeljebb 5 µg/kg/nap (30 µg/m²/nap) intrevénás ingenol mebutát dózis alkalmazásához nem kapcsolódtak magzati fejlődési hatások. Nyulaknál jelentős rendellenességek nem jelentkeztek. Kisebb magzati rendellenességeket vagy variánsokat figyeltek meg a kezelt anyaállatok magzatainál 1 µg/kg/nap (12 µg/m²/nap) dózisoknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Izopropil-alkohol
Hidroxietilcellulóz
Citromsav-monohidrát
Nátrium-citrát
Benzilalkohol
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Az első felbontást követően a tubust ki kell dobni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egyetlen dózist tartalmazó laminált tubus nagy sűrűségű polietilén belső réteggel és alumínium záróréteggel. Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) kupak.

A Picato 150 µg/g gél 3 darab, egyenként 0,47 g gél tartalmú tubust tartalmazó kartondobozban kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/796/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. november 15.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. július 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Picato 500 mikrogramm/gramm gél

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A gél grammonként 500 µg ingenol mebutátot tartalmaz. Minden egyes tubus 235 µg ingenol mebutátot tartalmaz 0,47 g gélben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gél.

Átlátszó, színtelen gél.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Picato a nem hyperkeratoticus, nem hypertrophias keratosis actinica külsőleges kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Aktinikus keratózis a törzsön és a végtagokon felnőttek esetében

Egy tubus (235 µg/g ingenol mebutátot tartalmazó) 500 µg/g Picato gél naponta egyszer, 2 egymást követő napon kell alkalmazni az érintett területen.

Az optimális terápiás hatás mintegy 8 héttel a kezelés után állapítható meg.

A Picato ismételt terápiás ciklusa alkalmazható, ha a 8 hét után végzett kontrollvizsgálaton elégtelen válaszreakció látható, vagy ha a következő vizsgálatokon olyan léziók jelennek meg újra, amelyek ennél a vizsgálatnál nem voltak láthatók.

Gyermekek és serdülők

A Picato-nak gyermekeknél nincs releváns alkalmazása.

Idősek

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.1 pont).

Károsodott immunrendszerű betegek

Károsodott immunrendszerű betegek kezelésével kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, de szisztémás kockázatok nem várhatóak, mivel az ingenol mebutát nem szívódik fel szisztémásan.

Az alkalmazás módja

Egy tubus tartalma egy körülbelül 25 cm² (pl. 5 cm x 5 cm) kezelési területet fed le. A tubus csak egyszeri alkalommal használható és a használat után ki kell dobni (lásd 6.6 pont).

A tubusban található gélt az ujjbegyre kell nyomni és egyenletesen kell eloszlatni a teljes kezelendő területen, majd hagyni kell 15 percig száradni. Egy tubus tartalmát egy 25 cm²-es kezelési területhez kell felhasználni.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

A nyak kezelése esetén:

Ha a kezelt terület több mint fele a nyak felső részén helyezkedik el, akkor a Picato 150 µg/g gélt kell alkalmazni az arc és fejbőr esetén előírt adagolás szerint. Ha a kezelt terület több mint fele a nyak alsó részén helyezkedik el, akkor a Picato 500 µg/g gélt kell alkalmazni a törzs és végtagok esetén előírt adagolás szerint.

Ha egyidejűleg az arcon vagy a fejbőrön lévő területet, illetve a törzsön és végtagokon lévő másik területet is kezelnek, a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ellenőrizték a megfelelő hatáserősség alkalmazását. Ügyelni kell arra, hogy ne alkalmazzák a Picato 500 µg/g gélt az arcon vagy a hajas fejbőrön, mivel az a helyi bőrreakciók magasabb incidenciájához vezethet.

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy Picato alkalmazása után, illetve ha két különböző területhez különböző hatáserősség szükséges, a helyi alkalmazások között szappannal és vízzel azonnal mossanak kezét. Ha a kezelés a kézen történik, akkor csak a gél felvitelére használt ujjbegyet kell megmosni.

A Picato felvitelét követő 6 órás időszakban kerülni kell a kezelt terület lemosását vagy megérintését. Ezen időszakot követően a kezelt terület bőrkímélő szappannal és vízzel lemosható.

A Picato nem alkalmazható közvetlenül zuhanyozást követően vagy kevesebb mint 2 órával lefekvés előtt.

A Picato felvitelét követően a kezelt területre nem szabad okkluzív kötszert helyezni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szembe kerülés

Ha a készítmény a szemmel érintkezik, kémiai conjunctivitist és a corneán égési sérüléseket okozhat. A betegeknek alaposan kezét kell mosniuk a gél alkalmazása után, illetve minden alkalommal, ha megérintik a kezelt területet, nehogy a gél véletlenül a szemükbe kerüljön. Ha a készítmény véletlenül a szembe kerül, bő vízzel azonnal ki kell öblíteni és a betegnek a lehető leghamarabb orvoshoz kell fordulnia. A Picato véletlen szembe kerülését követően várhatóan szembetegségek és szemészeti tünetek, például szemhéj oedema és preorbitalis oedema, következhetnek be (lásd 4.8 pont).

Lenyelés

A Picato-t nem szabad lenyelni. Véletlen lenyelés esetén a beteg igyon sok vizet és forduljon orvoshoz.

Általános

A Picato alkalmazása mindaddig nem javasolt, amíg az előzőleg alkalmazott gyógyszeres vagy sebészi kezelést követően a bőr meg nem gyógyult, a készítményt nem szabad alkalmazni nyílt sebekben vagy a sérült bőrön, ahol a bőr védőfunkciója (a bőrbarrier) sérült.

A Picato nem alkalmazható a szem környékén, az orrcimpa belsejében, a fül belsejében vagy az ajkakon.

Helyi bőrreakciók

A Picato külsőleges alkalmazását követően várhatóan helyi bőrreakciók, úgymint bőrpír, pikkelyes leválás/lehámlás, pörkösödés jelentkeznek (lásd 4.8 pont). A helyi bőrreakciók átmenetiek, és rendszerint a kezelés megkezdésének 1. napján lépnek fel, és csúcsintenzitásuk a kezelés befejezését követő legfeljebb 1 hétig tart. A helyi bőrreakciók rendszerint a kezelés megkezdését követő 2 héten belül múlnak el az arc és a hajas fejbőrön található területek kezelésekor, és a kezelés megkezdését követő 4 héten belül múlnak el a törzsön és a végtagokon található területek kezelésekor. Lehetséges, hogy a kezelés hatásossága a helyi bőrreakciók gyógyulásáig nem értékelhető ki megfelelően.

Napsugárzás

100 µg/g ingenol mebutát gél egyszeri és többszöri alkalmazását követően vizsgálatokat végeztek az UV besugárzásnak a bőrre gyakorolt hatásairól. Az ingenol mebutát gél semmilyen potenciált nem mutatott a fotóirritációra vagy a fotoallergiás hatásokra. Azonban a betegség természetéből kifolyólag kerülni vagy csökkenteni kell a napfénnel (ideértve a kvarclámpával és szoláriummal) való tartós érintkezést.

Keratoacanthoma, basalsejtes carcinoma, Bowen-kór, laphámcarcinoma

Egy, a forgalomba hozatal utáni klinikai vizsgálatból, valamint forgalomba hozatal után a kezelt területen belül, az ingenol mebutát gél alkalmazása után hetekkel vagy hónapokkal később kialakuló keratoacanthomáról, basalsejtes carcinomáról, Bowen-kórról, laphámcarcinomáról érkeztek bejelentések (lásd 5.1 pont). Az ingenol mebutát óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében bőrtumor szerepel. Az egészségügyi szakembereknek figyelmeztetni kell a betegeket arra, hogy gondosan figyeljék, nem alakul-e ki valamilyen laesio a kezelt területen, és ha ilyet észlelnek, haladéktalanul forduljanak orvoshoz.

Keratosis actinica megfigyelés alatt tartása

A keratosis actinica nem jellemző vagy malignitásra gyanús laesiók esetében a megfelelő kezelés megállapítása érdekében biopsziát kell végezni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A szisztémásan felszívódó gyógyszerekkel való kölcsönhatások nem tekinthetők valószínűnek, mivel a Picato nem szívódik fel szisztémásan.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ingenol mebutát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek enyhe embrio-foetotoxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A külsőleges ingenol mebutát kezelést kapó emberek esetén a kockázatok jelentkezése nem valószínű, mivel a Picato nem szívódik fel szisztémásan. Elővigyázatosságból a Picato használatát terhesség alatt ajánlatos kerülni.

Szoptatás

Nem várható, hogy a szoptatott újszülöttnél/csecsemőnél bármilyen hatás is kialakul, mivel a Picato nem szívódik fel szisztémásan. A szoptató anyát fel kell világosítani arról, hogy a Picato alkalmazását követő 6 órában a fizikális kapcsolat az újszülött/csecsemő és a kezelt terület között kerülendő.

Termékenység

Az ingenol mebutáttal nem végeztek termékenységi vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Picato nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a helyi bőrreakciók voltak, ideértve a bőrpírt, pikkelyes leválást/lehámlást, pörkösödést, duzzanatot, hólyagképződést/tályogképződést és eróziót/fekélyképződést az ingenol mebutát gél alkalmazási helyén, a MedDRA fogalmakat lásd az 1. táblázatban. Az ingenol mebutát alkalmazását követően a legtöbb beteg (>95%) egy vagy több helyi bőrreakciót tapasztalt. Az alkalmazás helyén fellépő fertőzésről számoltak be az arc és a fejbőr kezelésekor.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat az összesen 1002 beteg bevonásával végzett, négy vivőanyag kontrollált, 3. fázisú vizsgálatban kezelt, aktinikus keratózisban szenvedő 499 beteg 150 µg/g vagy 500 µg/g Picato-expozíciót és a forgalomba hozatalt követő jelentéseket mutatja be. A betegek területi kezelést kaptak (25 cm² területen) 150 µg/g vagy 500 µg/g koncentrációjú Picato-val vagy vivőanyaggal naponta egyszer, a területnek megfelelően 2 vagy 3 napon keresztül.

Az alábbi táblázat a mellékhatásokat MedDRA szervrendszeri kategóriáinként és anatómiai elhelyezkedés szerint mutatja be.

A gyakorisági kategóriák a következő egyezmény szerint lettek meghatározva:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat - Mellékhatások a MedDRA szervrendszer kategória szerint		
	Gyakoriság	
Szervrendszer	Arc és fejbőr	Törzs és végtagok
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		
Az alkalmazás helyén fellépő pustulák	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő fertőzés	Gyakori	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Túlérzékenység (beleértve az angiooedemát is)	Nem gyakori	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Fejfájás	Gyakori	
Szembetegségek és szemészeti tünetek*		
Szemhéj oedema	Gyakori	
Periorbitalis oedema	Gyakori	
Kémiai conjunctivitis, égési sérülés a corneán**	Nem gyakori	Nem gyakori
Szemfájás	Nem gyakori	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Az alkalmazás helyén fellépő erosio	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

Az alkalmazás helyén fellépő vesicula	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő duzzanat	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő bőrhámlás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő pörkösödés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő bőrpír	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő fájdalom***	Nagyon gyakori	Gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő viszketés	Gyakori	Gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő irritáció	Gyakori	Gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő váladékozás	Nem gyakori	
Az alkalmazás helyén fellépő paraesthesia	Nem gyakori	Nem gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő fekély	Nem gyakori	Nem gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő pigmentációs változások	Nem gyakori	Nem gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő melegségérzés		Nem gyakori
Az alkalmazás helyén fellépő hegeképződés	Ritka	Ritka

*: Az alkalmazás helyén, az arcon vagy fejbőrön fellépő duzzanat a szem körüli területre is ráterjedhet

**: Véletlen szembe kerülés: A forgalomba hozatal után jelentések érkeztek kémiai conjunctivitisről és a corneán kialakult égési sérülésekről, amikor a készítmény véletlenül a szembe került (a szembe kerülés elkerülésével kapcsolatban lásd 4.2 és 4.4 pont)

***: Beleértve az alkalmazás helyén fellépő égő érzést is.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A >1%-os előfordulási gyakorisággal megjelenő, azoknak a helyi bőrreakcióknak az incidenciája, amelyek mind az „arcon/fejbőrön” és a „törzsön/végtagokon” kialakultak, sorrendben a következők voltak: alkalmazás helyén fellépő bőrpír (94% és 92%), alkalmazás helyén fellépő bőrhámlás (85% és 90%), alkalmazás helyén fellépő pörkösödés (80% és 74%), alkalmazás helyén fellépő duzzanat (79% és 64%), alkalmazás helyén fellépő vesicula (13% és 20%) alkalmazás helyén fellépő pustulák (43% és 23%) és alkalmazás helyén fellépő erosio (31% és 25%).

Súlyos helyi bőrreakciók fordultak elő 29%-os előfordulási gyakorisággal az arcon és a fejbőrön és 17%-os gyakorisággal fordultak elő a törzsön és a végtagokon. A >1%-os előfordulási gyakorisággal megjelenő helyi bőrreakciók a következő előfordulási gyakorisággal jelentkeztek az arcon/fejbőrön illetve a törzsön/végtagokon egyaránt, ebben a sorrendben: alkalmazás helyén fellépő bőrpír (24% és 15%), alkalmazás helyén fellépő bőrhámlás (9% és 8%), alkalmazás helyén fellépő pörkösödés (6% és 4%), alkalmazás helyén fellépő duzzanat (5% és 3%), alkalmazás helyén fellépő pustulák (5% és 1%).

Hosszú távú követés

Az 57. napon teljes javulást (clearance-t) elérő összesen 198 beteget (184 Picato-val kezelt és 14 vivőanyaggal) további 12 hónapig követtek. Egy másik vizsgálatban 329 olyan beteget, akiket kezdetben krioterápiával kezeltek az arcon/hajas fejbőrön, három hét után a következők valamelyikére

randomizáltak: Picato 150 µg/g gél (n=158) vagy vivőanyag (n=150) 3 napig ugyanazon a bőrterületen. A Picato-csoportból 149 beteget, a vivőanyagcsoportból pedig 140 beteget követtek 12 hónapig. Egy későbbi vizsgálatban 450 beteget kezeltek kezdetben Picato 150 µg/g géllal, közülük 134 beteget randomizáltak egy második terápiás ciklusra a Picato 150 µg/g géllal, és a betegeket az első kezeléstől számítva maximum 12 hónapig követték. Ezek az eredmények nem változtatták meg a Picato biztonságossági profilját (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Picato túladagolása növelheti a helyi bőrreakciók előfordulási gyakoriságát. Túladagolás esetén a klinikai tüneteket kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antibiotikumok és kemoterapeutikumok bőrgyógyászati használatra, egyéb kemoterapeutikumok. ATC kód: D06BX02.

Hatásmechanizmus

Az ingenol mebutát hatásmechanizmusa a keratosis actinica kezelésében való alkalmazása során még jellemzésre vár. *In vivo* és *in vitro* vizsgálatokban kimutatták az ingenol mebutát hatásainak kettős hatásmechanizmusát: 1) sejtpusztulást idéz elő a helyi károsodás területén 2) elősegíti a gyulladást elősegítő citokinek és chemokinek helyi termelődésével és immunkompetens sejtek infiltrációjával jellemzett gyulladásos választ.

Farmakodinámiás hatások

Az ingenol mebutát biológiai hatásaival kapcsolatban lefolytatott két klinikai vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a helyi alkalmazás epidermalis necrosist és súlyos gyulladásos reakciót okoz a kezelt bőr epidermisében és az írha felső részében, melyre túlnyomórészt a T-sejtek, a neutrofilek és a makrofágok beszűrődése jellemző. Dermális necrosist ritkán figyeltek meg.

A kezelt területről vett bőrbioptziák génexpressziós profiljai a szövettani értékelésekkel összhangban a gyulladásos reakciókra és a sérülésekre adott reakciókra emlékeztetnek.

A kezelt bőr reflexiós konfokális mikroszkópiával történő nem-invazív vizsgálata azt mutatta, hogy az ingenol mebutát által kiváltott bőrelváltozások visszafordíthatóak voltak, és a kezelés utáni 57. napon az összes mért paraméter csaknem teljes mértékben normalizálódott, amelyet klinikai eredmények és állatkísérletek is alátámasztottak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két, 547 felnőtt beteg bevonásával végzett kettős-vak, vivőanyag kontrolllos klinikai vizsgálatban vizsgálták az arcon és a fejbőrön 3 egymást követő napon alkalmazott 150 µg/g Picato hatásosságát és biztonságosságát. Hasonlóképpen, két, 458 felnőtt beteg bevonásával végzett kettős-vak, vivőanyag kontrolllos klinikai vizsgálatban vizsgálták a törzsön és a fejbőrön 2 egymást követő napon alkalmazott 500 µg/g Picato hatásosságát és biztonságosságát. A betegek egy 8 hetes követési időszakkal folytatták a vizsgálatokat, amely során klinikai megfigyelésekre és biztonságossági monitorozásra tértek vissza. A teljes és részleges javulási arányként mért hatásosságot, valamint a középérték százalékos csökkenést az 57. napon értékelték ki (lásd 2. táblázat).

A betegek 4-8 klinikailag jellemző, látható, különálló, nem hyperkeratotikus, nem hypertrophiás keratosis actinica léziókkal rendelkeztek egy 25 cm²-es összefüggő kezelési területen az arcon vagy a fejbőrön vagy a törzsön vagy a végtagokon. Minden egyes ütemezett adagolási napon a teljes kezelési területre alkalmazták a vizsgálati gélt.

Az előírások betartásának aránya magas volt, a vizsgálatokat a betegek 98%-a befejezte.

A vizsgálati betegek életkora 34-89 év között volt (az átlagéletkor a két hatásérősség esetében 64, illetve 66 év volt) és 94%-uk tartozott az I-es, II-es, III-as Fitzpatrick-féle bőrtípusba.

Az 57. napon a Picato-val kezelt betegek magasabb teljes vagy részleges javulási arányokat értek el, mint a vivőanyaggal kezelt betegek ($p < 0,001$). A keratosis actinica léziók átlagos százalékos csökkenése magasabb volt az ingenol mebutáttal kezelt csoportnál, mint a vivőanyaggal kezelt csoportnál (lásd 2. táblázat).

2. táblázat – A teljes vagy részleges javulást elérő betegek aránya és a medián százalékos (%) léziócsökkenés keratosis actinicában				
	Arc és fejbőr		Törzs és végtagok	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Vivőanyag (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Vivőanyag (n=232)
Teljes javulási arány ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Részleges javulási arány ^b (≥ 75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Medián %-os csökkenés ^c	83%	0%	75%	0%

^a A teljes javulás arányát azon betegek arányaként határozták meg, akik nem rendelkeztek klinikailag látható keratosis actinica lézióval (nulla) a kezelt területen.

^b A részleges javulás arányát azon betegek százalékaként határozták meg, akiknél a kiindulási keratosis actinica léziók számának 75%-a vagy annál nagyobb része eltűnt.

^c A keratosis actinica léziók medián százalékos (%) csökkenése a kiinduláshoz képest.

^d $p < 0,001$; a vivőanyaggal összehasonlítva logisztikus regressziót alkalmazva a kezelés, vizsgálat és az anatómiai elhelyezkedés tényezőket alkalmazva.

A hatásosság szintje az egyedi anatómiai elhelyezkedésektől függően eltérő volt. Az egyes elhelyezkedési területeken belül a vivőanyag csoporthoz viszonyítva a teljes és a részleges gyógyulási arányok magasabbak voltak az ingenol mebutáttal kezelt csoport esetében (lásd 3. és 4. táblázat)

3. táblázat - Az arcon és a fejbőrön való anatómiai elhelyezkedés alapján, az 57. napon teljes vagy részleges gyógyulást elérő vizsgálati alanyok száma és százaléka (95% CI)				
	Teljes gyógyulás		Részleges gyógyulás (≥ 75%)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Vivőanyag (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Vivőanyag (n=270)
Arc	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Fejbőr	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

4. táblázat - A törzsön és a végtagokon való anatómiai elhelyezkedés alapján, az 57. napon teljes vagy részleges gyógyulást elérő vizsgálati alanyok száma és százaléka (95% CI)		
	Teljes gyógyulás	Részleges gyógyulás (≥ 75%)

	Picato 500 µg/g (n=226)	Vivőanyag (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Vivőanyag (n=232)
Kar	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Kézfej	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Mellkas	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Egyéb ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aAz egyéb kategóriába tartozik a váll, hát, láb stb.

A 150 µg/g Picato-val folytatott 3 napos kezelés vagy az 500 µg/g Picato-val folytatott 2 napos kezelést az 57. hétig értékelték ki, a jelentett mellékhatások enyhe, illetve közepes fokúak voltak, és mind szövődmény nélkül gyógyult.

Statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg a betegek által jelentett eredmények tekintetében a Picato-t kapó betegek javára a vivőanyag gél kapó betegekkel szemben. Magasabb átlagos elégedettséget jelző magasabb átlagos globális beteg megelégedettségi pontszámokat tapasztaltak az ingenol mebutát-csoportokban a vivőanyag-csoportokkal összehasonlítva ($p < 0,001$) a Gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos megelégedettségéről szóló kérdőívvel (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – TSQM) mérve.

Hosszú távú hatásosság

Három prospektív, megfigyeléses, hosszú távú 1 éves követéses vizsgálatot folytattak le, hogy a kezelési területen recidíváló keratosis actinica léziókkal értékeljék a tartós hatásosságot valamint a biztonságosságot Picato-t kapó betegek körében. Egy vizsgálat során a betegeket 150 µg/g Picato-val kezelték 3 napon keresztül az arcon vagy a hajás fejbőrön és két vizsgálat során a betegeket 500 µg/g Picato-val kezelték 2 napon keresztül a törzsön vagy a végtagokon. A hosszú távú követésben való részvételre csak azok a betegek voltak alkalmasak, akik teljes javulást értek el a kezelt területén a 3. fázisú vizsgálatok végén (57. nap). A betegeket 12 hónapon keresztül 3 havonta ellenőrizték (lásd az 5. táblázatot).

5. táblázat – A keratosis actinica léziók kiújulási aránya		
	Picato 150 µg/g gél Arc és fejbőr (n=108)	Picato 500 µg/g gél Törzs és végtagok (n=76^c)
12 hónapos kiújulási arány KM becslés (95% CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Lézió a 12 hónapos ^b kiújulási arány alapján Átlag (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

^a A kiújulási arány a vizit kitűzött vizsgálati dátumán százalékbant kifejezett Kaplan-Meier (KM)-féle becslés (95% CI). A kiújulás a korábbi 3. fázisú vizsgálatok 57. napján teljes javulást elérő betegeknél, a korábban kezelt területen beazonosított bármely keratosis actinica lézióként került meghatározásra.

^b A lézió alapú kiújulási arány az egyes betegeknél a keratosis actinica léziók számának arányaként meghatározva a 12 hónapban, a korábbi 3. fázisú vizsgálatoknál a kiinduláskor észlelt léziók számához képest.

^c Ezen betegek közül 38 vizsgálati alanyt korábban már kezelték egy vivőanyaggal kontrollált 3. fázisú vizsgálatban, és 38 alanyt kezelték korábban egy nem-kontrollált 3. fázisú vizsgálatban.

A laphámcarcinomává fejlődés kockázata

A vizsgálat végén (57. nap) a kezelt területen jelentett laphámcarcinomák (SCC) száma összehasonlítható volt az ingenol mebutát géllal kezelt betegeknél (0,3%, 1165 betegből 3) és a

vivőanyaggal kezelt betegeknel (0,3%, 632 betegből 2) az ingenol mebutáttal végzett keratosis actinica klinikai vizsgálatokban.

Három prospektív, megfigyeléses, hosszú távú 1 éves követéses vizsgálat során egyetlen betegnél sem jelentettek laphámcarcinomát (0 a 184 korábban ingenol mebutáttal kezelt betegből).

A több terápiás ciklus alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok

Egy kettős-vak, vivőanyag-kontrollos vizsgálatban 150 µg/g Picato gélből legfeljebb két terápiás ciklust alkalmaztak 450 beteg esetében, akiknél 4–8 keratosis actinica lézió állt fenn egy 25 cm²-es kezelési területen az arcon vagy a hajas fejbőrön. Azoknál a betegeknel, akiknél az első terápiás ciklus 8 hét után nem eredményezett teljes javulást (clearance-t) a kezelési terület összes keratosis actinica lézióját tekintve, egy másik terápiás ciklust is alkalmaztak, randomizáltan Picato géllal vagy vivőanyaggal. Azokat a betegeket, akiknél az első terápiás ciklus teljes javulást eredményezett, a 26. és 44. héten kontrollálták, és amennyiben visszaesés mutatkozott a kezelt területen, második terápiás ciklust alkalmaztak randomizáltan. Minden beteg esetében 8 héttel a randomizálás után mérték fel a hatásosságot. A nyílt címkés módon alkalmazott első terápiás ciklus teljes javulási (clearance) aránya 62% volt (277/450). A randomizált és vakosított második terápiás ciklus eredményeit a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat – A terület teljes javulása (clearance)^a a randomizálás után 8 héttel és 12 hónappal				
	Kezelésnek ellenálló terület^c		Kiújuló terület^d	
	Picato 150 µg/g gél (n=92)	Vivőanya g (n=49)	Picato 150 µg/g gél (n=42)	Vivőanyag (n=20)
8 héttel a randomizálás után	47% (43) (p=0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^b)	25% (5)
12 hónap	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)
^a A teljes javulási (clearance) arány meghatározása: azon betegek aránya, akiknél nincs klinikailag látható keratosis actinica lézió a kezelési területen. ^b A Picato 150 µg/g gél Cochran-Mantel-Haenszel próbája a vivőanyaggal összehasonlítva, anatómiai hely (arc/hajas fejbőr) és ország szerint korrigálva. ^c Azok a betegek, akiknél az első terápiás ciklus nem ért el teljes javulást a kezelt terület összes keratosis actinica lézióját tekintve. ^d Azok a betegek, akiknél az első terápiás ciklus teljes javulást ért el, de a kezelt területen kiújulás mutatkozott a 26. vagy a 44. héten.				

Krioterápia utáni alkalmazás az arcon és a hajas fejbőrön lévő keratosis actinica esetében

Egy kétkaros vizsgálatban 329 felnőtt beteg vett részt, akiknél az arcon és a hajas fejbőrön keratosis actinica állt fenn. A kezelési területen lévő összes látható lézió krioterápiája után 3 héttel Picato 150 µg/g géllal vagy vivőanyaggal végzett kezelésre randomizálták a betegeket. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik 4-8 klinikailag jellemző, látható, különálló, nem hypertrophiás, nem hyperkeratotikus, keratosis actinica léziókkal rendelkeztek egy 25 cm²-es összefüggő kezelési területen.

Tizenegy héttel a kiindulás után, vagyis 8 héttel a Picato géllal vagy vivőanyaggal való kezelés után a teljes javulást (clearance-t) elérő vizsgálati alanyok aránya 61% volta Picato-csoportba randomizált betegek körében, és 49% volt a vivőanyaggal kezelt betegek körében. 12 hónap után a teljes javulás aránya az előbb említett csoportokban 31%, illetve 19% volt. A keratosis actinica léziók számának százalékos csökkenése a Picato-csoportban 83% volt 11 hét után és 57% volt 12 hónap elteltével, a vivőanyaggal kezelt csoportban pedig 78% volt 11 hét után és 42% volt 12 hónap elteltével. A keratosis actinica léziók számának középértéke a Picato-csoportban 5,7 volt a kiinduláskor, 0,8 volt 11 hét elteltével és 0,9 volt 12 hónap elteltével, míg a vivőanyaggal kezelt csoportban ugyanezen időpontokban 5,8; 1,0 és 1,2 középértékek adódtak.

A vizsgálatból származó biztonságossági eredmények hasonlóak voltak a monoterápiában alkalmazott Picato 150 µg/g gél biztonságossági profiljához.

A nagyobb területek kezelésével kapcsolatos tapasztalatok

A szisztémás expozíció felmérésére lefolytatott kettős-vak, vivőanyag-kontrollos vizsgálat során 4 tubusból 500 µg/g Picato-t alkalmaztak naponta, 2 egymást követő napon, 100 cm²-es összefüggő kezelési területen. Az eredmények nem mutattak szisztémás felszívódást.

Az 500 µg/g Picato jól tolerálhatónak bizonyult a törzsön és a végtagokon történő 100 cm²-es összefüggő kezelési területre alkalmazva.

Egy kettős-vak, vivőanyag-kontrollos vizsgálatban, amelyben a törzsön és a végtagokon fennálló keratosis actinica-ban szenvedő betegek vettek részt, 600 µg/g ingenol mebutát gél tartalmazó vizsgálati készítményt alkalmaztak naponta egyszer, 2, 3, illetve 4 napon keresztül, egy 250 cm²-es bőrfelületen. A vizsgálatban volt egy nagy csoport is, amelyben napfény által súlyosan károsított bőrbeteg betegek voltak. Az ingenol mebutátot tartalmazó vizsgálati készítménnyel kezelt 163 betegből 12 betegnél jelentettek a kezelt területen belül kialakult, 16 bőrtumoros eseményt (központilag kiértékelt patológia alapján: 1 SCC, 1 Bowen-kór, 14 keratoacanthoma), míg a vivőanyaggal kezelt csoportban 61 beteg közül egyetlen ilyen esetet sem jelentettek.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Picato vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől keratosis actinica-ban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Idősek

Az ingenol mebutát géllel lefolytatott keratosis actinica klinikai vizsgálatokban a Picato-val kezelt 1165 beteg közül 656 beteg (56%) 65 éves vagy idősebb volt, míg 241 beteg (21%) 75 éves vagy idősebb volt. A biztonságosság és a hatásosság tekintetében a fiatalabb és az idősebb betegek között nem figyeltek meg különbséget.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ingenol mebutát és metabolitjai szisztémás farmakokinetikai profilját embernél nem határozták meg, mivel a külsőleges alkalmazást követően a teljes vérszint mennyiségileg nem határozható meg.

Felszívódás

Nem észleltek szisztémás felszívódást a kimutathatósági határértéken vagy afölött (0,1 ng/ml), amikor 4 tubusból 500 µg/g Picato-t alkalmaztak naponta, 2 egymást követő napon 100 cm² területre keratosis actinica-ban szenvedő betegek alkarjának dorzális felszínére.

In vitro vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy az ingenol mebutát nem gátolja, illetve nem indukálja a humán citokróm P450 izoenzimeket.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A nem klinikai biztonságossági vizsgálatok igazolták, hogy az ingenol mebutát gél külsőleges alkalmazása, a megadott alkalmazási feltételek betartásával visszafordítható bőrirritáció és a szisztémás toxicitás elhanyagolható kockázata mellett jól tolerálható.

Patkányoknál a legfeljebb 5 µg/kg/nap (30 µg/m²/nap) intrevénás ingenol mebutát dózis alkalmazásához nem kapcsolódtak magzati fejlődési hatások. Nyulaknál jelentős rendellenességek nem jelentkeztek. Kisebb magzati rendellenességeket vagy variánsokat figyeltek meg a kezelt anyaállatok magzatainál 1 µg/kg/nap (12 µg/m²/nap) dózisoknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Izopropil-alkohol
Hidroxietilcellulóz
Citromsav-monohidrát
Nátrium-citrát
Benzilalkohol
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
Az első felbontást követően a tubust ki kell dobni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egyetlen dózist tartalmazó laminált tubus nagy sűrűségű polietilén belső réteggel és alumínium záróréteggel. Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) kupak.

A Picato 500 µg/g gél 2 darab, egyenként 0,47 g gél tartalmú tubust tartalmazó kartondobozban kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/796/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. november 15.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. július 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat: A kezelési területen jelentkező bőrtumoros események (különös tekintettel a laphámcarcinomára) előfordulásának további vizsgálata érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának végre kell hajtani egy randomizált, kettős-vak vizsgálatot, amely során ingenol mebutáttal kezelt betegek eredményeit hasonlítják össze vivőanyaggal kezelt betegekével, legalább 18 hónapos követéssel, majd benyújtani ennek eredményeit. A vizsgálatnak egy egyezményes protokoll szerint kell zajlani.	

A végleges vizsgálati jelentés benyújtási határideje:	2024. december 31.
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat: Keratosi actinicaiban szenvedő betegeknel a kezelési területen jelentkező bőrtumoros események (laphámcarcinoma, Bowen-kór, basalsejtes carcinoma, keratoacanthoma, melanoma malignum) előfordulási gyakoriságának vizsgálata érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának végre kell hajtani egy kohorszvizsgálatot, amely során ingenol mebutáttal kezelt betegek eredményeit más keratosi actinica terápiaikkal kezelt betegekével hasonlítják össze, majd benyújtani ennek eredményeit. A végleges vizsgálati jelentés benyújtási határideje:	2020. december 31.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

150 mikrogramm/gramm GÉLT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Picato 150 mikrogramm/gramm gél
ingenol mebutát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A gél grammonként 150 mikrogramm ingenol mebutátot tartalmaz. Minden egyes tubus 70 mikrogramm ingenol mebutátot tartalmaz 0,47 g gélben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izopropil-alkohol
Hidroxietilcellulóz
Citromsav-monohidrát
Nátrium-citrát
Benzilalkohol
Tisztított víz

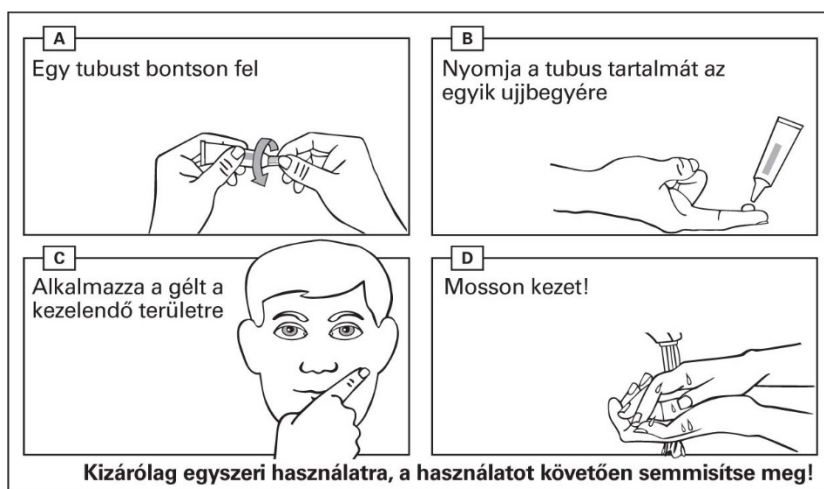
4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

gél
3 tubus

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Külsőleges alkalmazásra.

A kartondoboz fedelének belső felére nyomtatandó:



6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/796/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Picato 150 µg/g

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**500 mikrogramm/gramm GÉLT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Picato 500 mikrogramm/g gél
ingenoli mebutát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A gél grammonként 500 mikrogramm ingenol mebutátot tartalmaz. Minden egyes tubus 235 mikrogramm ingenol mebutátot tartalmaz 0,47 g gélben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izopropil-alkohol
Hidroxietilcellulóz
Citromsav-monohidrát
Nátrium-citrát
Benzilalkohol
Tisztított víz

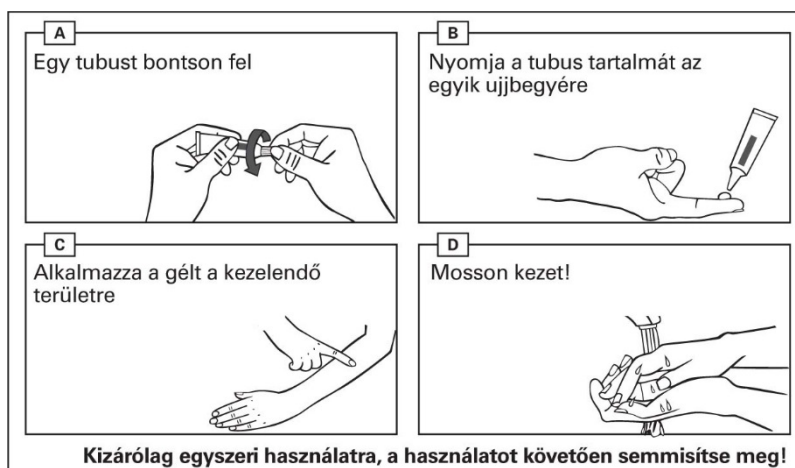
4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

gél
2 tubus

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Külsőleges alkalmazásra.

A kartondoboz fedelének belső felére nyomtatandó:



6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÖVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/796/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Picato 500 µg/g

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TUBUS 150 µg/g GÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Picato 150 µg/g gél
ingenol mebutát
Külsőleges alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,47 g

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TUBUS 500 µg/g GÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Picato 500 µg/g gél
ingenol mebutát
Külsőleges alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,47 g

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Picato 150 mikrogramm/gramm gél ingenol mebutát (ingenoli mebutas)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önhöz hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Picato és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Picato alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Picato-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Picato-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Picato és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Picato hatóanyaga az ingenol mebutát.

Ez a gyógyszer az aktinikus keratózis, más néven szoláris keratózis (napfény hatására kialakuló keratózis) helyi (bőrön keresztül történő) kezelésére használható. Az aktinikus keratózis olyan érdes tapintatú felület a bőrön, amely azoknál az embereknél tapasztalható, akik túlzott napfényhatásnak voltak kitéve az életük során. A 150 mikrogramm/gramm gél az arcon és a fejbőrön található aktinikus keratózis kezelésére használható.

2. Tudnivalók a Picato alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Picato-t

- ha allergiás az ingenol mebutátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Picato alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Ügyeljen arra, hogy a Picato ne kerüljön a szemébe. Alaposan mosson kezet, miután alkalmazta a gél. Ha később véletlenül újból megérinti azt a bőrterületet, amelyen alkalmazta a gél, akkor ismét mosson kezet. Vigyázzon arra, nehogy a kezelt területről a gél a szemébe kerüljön. Ha a készítmény véletlenül a szembe kerül, bő vízzel azonnal öblítse ki a gél, és haladéktalanul kérjen orvosi segítséget.
- Ne nyelje le ezt a gyógyszert. A gyógyszer véletlen lenyelése esetén igyon sok vizet, és kérjen orvosi segítséget.
- A gyógyszer használata előtt ellenőrizze, hogy bőre meggyógyult az egyéb kezelésekből vagy a sebészeti beavatkozások hatásaiból. Ne alkalmazza a Picato-t nyílt sebre vagy sérült bőrre.

- Ne alkalmazza a gyógyszert belsőleg, a szem környékén, az orrcimpa belsejében, a fül belsejében vagy az ajkakon.
- Amennyire csak lehetséges, kerülje a napfényt (ideértve a kvarclámpát és szoláriumot).
- Gondosan figyelje, nem alakul-e ki új piros, hámló folt, nyílt fekély, illetve a bőrfelszínből kiemelkedő vagy szemölcsszerű növedék a kezelt területen. Ha ilyet vesz észre, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- A gyógyszer egy 25 cm² terület kezelésére alkalmazható három napon keresztül.
- Ne alkalmazzon több gél annál, mint amit kezelőorvosa javasolt.
- A gyógyszerrel végzett kezelést követően előfordulhatnak helyi bőrreakciók, mint például bőrpír és duzzanat (lásd 4. pont). Forduljon kezelőorvosához, ha a bőrreakciók súlyosabbá válnak.

Gyermekek és serdülők

Az aktinikus keratózis nem fordul elő gyermekeknél, ezért ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Picato

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban már alkalmazta a Picato-t vagy más hasonló gyógyszereket.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Picato alkalmazása terhesség alatt kerülendő.

A Picato alkalmazását követő 6 órán belül kerülje el, hogy újszülött/csecsemő érintkezzen a kezelt területtel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nincs hatással a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

3. Hogyan kell alkalmazni a Picato-t?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Önnek két különböző hatáserősséget írtak fel két különböző terület kezelésére, ügyelnie kell arra, hogy a megfelelő területen alkalmazza az előírt hatáserősséget. Az 500 mikrogramm/g hatáserősségű gél ne alkalmazza az arcon és a fejbőrön, mert ez fokozott helyi bőrreakciókat okozhat.

- Az arcon és a fejbőrön lévő aktinikus keratózis kezeléséhez egy tubus 150 mikrogramm/g Picato gél (amely 70 mikrogramm ingenol mebutátot tartalmaz) kell használni naponta egyszer, 3 egymást követő napon keresztül.

Használati útmutató:

- A gyógyszer alkalmazásakor minden egyes alkalommal bontson fel egy új tubust. A kupakot közvetlenül a használat előtt vegye le a tubusról.
- Az egyik tubusból nyomja a gél az ujjbegyére.
- Egy tubus tartalmát alkalmazza egy 25 cm² (pl. 5 cm x 5 cm) nagyságú területre.
- Finoman dörzsölje be a gél a kezelendő területre.
- 15 percig hagyja száradni a területet. A gyógyszer alkalmazását követő 6 órán át ne érintse meg a kezelt területet.
- A gél alkalmazása után, és ha két különböző területre két különböző hatáserősséget kapott, akkor az alkalmazások között is azonnal mosson kezet szappannal.

- Ne alkalmazza a gyógyszert közvetlenül a zuhanyozás után vagy a lefekvés előtt kevesebb mint 2 órával.
- A géllal kezelt területeket ne mossa le a kezelést követő 6 órán belül.
- Ne érintse meg a kezelt területet és ügyeljen, hogy senki, de még a házában tartott állatok se érintsék meg a kezelt területet a gél alkalmazását követő 6 órás időszakon belül.
- Ne kötözze be és ne ragassza le a kezelt területet légmentesen vagy vízmentesen záró kötszerekkel a gyógyszer alkalmazását követően.
- A Picato teljes hatását a kezelés után körülbelül 8 héttel lehet kiértékelni.



Ha a Picato-t a nyak kezelésére alkalmazza

Ha a kezelt terület több mint fele a nyak *felső* részén helyezkedik el:

- A Picato 150 mikrogramm/g gél kell alkalmazni (arc és fejbőr)

Ha a kezelt terület több mint fele a nyak *alsó* részén helyezkedik el:

- A Picato 500 mikrogramm/g gél kell alkalmazni (törzs és végtagok)

Ha az előírtnál több Picato-t alkalmazott

Mossa le a területet szappannal és vízzel. Ha súlyos bőrreakciókat tapasztal, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Picato-t

Ha elfelejtette alkalmazni a Picato-t, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a gyógyszer alkalmazásakor allergiás reakciót tapasztal, például megduzzad a szája, a nyelve vagy a torka. Ez a mellékhatás nem gyakori.

A gyógyszer alkalmazását követően a bőr az alkalmazás területén kipirulhat, hámlani kezdhet vagy pörkösödhet. Ezek a mellékhatások leggyakrabban a gyógyszer alkalmazását követő egy napon belül jelentkeznek. A mellékhatások a gyógyszer alkalmazásának abbahagyását követő 1 hétig rosszabbodhatnak. Ezek általában a kezelés megkezdését követő 2 héten belül javulnak.

A kezelt területen előfordulhat bőrfertőzés (az arc és a fejbőr kezelésekor gyakori mellékhatásként számoltak be róla, amely 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet).

Az alkalmazás helyének duzzanata nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 betegnél beszámoltak róla). Az alkalmazás helyén, az arcon vagy fejbőrön fellépő duzzanat a szem körüli területre is ráterjedhet.

Ha a fent leírt tünetek erősödnek a gyógyszer alkalmazásának befejezését követő első hét után, vagy ha gennyes váladékozást észlel, akkor fertőzése lehet, és forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az arc és fejbőr kezelésekor leggyakrabban előforduló mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- A bőr egy részének felső rétege lekophat (erózió)
- Hólyagok (vízhólyagok, gennyes hólyagok)
- Lehámlás (bőrhámlás)
- Pörk
- A kis véregek kitágulásából eredő bőrpír (eritéma)
- Fájdalom (beleértve az égő érzést az alkalmazás helyén)

A törzs és végtagok kezelésekor leggyakrabban előforduló mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- A bőr egy részének felső rétege lekophat (erózió)
- Hólyagok (vízhólyagok, gennyes hólyagok)
- Lehámlás (bőrhámlás)
- Pörk
- A kis véregek kitágulásából eredő bőrpír (eritéma)

Egyéb lehetséges mellékhatások az arc és a fejbőr kezelése esetén:

Gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Viszketés
- Irritáció

Egyéb mellékhatások:

- Szem körüli duzzanat (periorbitális ödéma)
- Szemhéj duzzanata (ödéma)
- Fejfájás

Nem gyakori mellékhatások, amelyek 100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Zsibbadás vagy bizsergés (fonákérzés)
- Nyílt fekélyek
- Folyadék szivárgása, váladékozás
- A bőr színének megváltozása (pigmentációs változás)

Egyéb mellékhatások:

- Szemfájás
- A szem felszínének (szaruhártya, kötőhártya) sérülése vagy irritációja, ha a készítmény véletlenül a szemébe kerül

Ritka mellékhatások, amelyek 1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Hegképződés

Egyéb lehetséges mellékhatások a törzs és a végtagok kezelésekor:

Gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Viszketés
- Irritáció
- Fájdalom (beleértve az égő érzést az alkalmazás helyén)

Nem gyakori mellékhatások, amelyek 100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Zsibbadás vagy bizsergés (fonákézés)
- Nyílt fekélyek
- A bőr színének megváltozása (pigmentációs változás)
- Melegség érzet

Egyéb mellékhatások:

- A szem felszínének (szaruhártya, kötőhártya) sérülése vagy irritációja, ha a készítmény véletlenül a szemébe kerül

Ritka mellékhatások, amelyek 1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Hegképződés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Picato-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható”) és a tubuson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Kizárólag egyszeri használatra. A felbontást követően a tubust nem szabad újra felhasználni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Picato

- A készítmény hatóanyaga az ingenol mebutát. A gél grammonként 150 µg ingenol mebutátot tartalmaz. Minden egyes tubus 70 mikrogramm ingenol mebutátot tartalmaz 0,47 g gélben.

- Egyéb összetevők: izopropil-alkohol, hidroxietilcellulóz, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, benzilalkohol, tisztított víz.

Milyen a Picato külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Picato 150 mikrogramm/g átlátszó és színtelen gél, minden egyes kartondoboz 3, egyenként 0,47 g gélt tartalmazó tubust tartalmaz.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Picato 500 mikrogramm/gramm gél ingenol mebutát (ingenoli mebutas)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Picato és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Picato alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Picato-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Picato-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Picato és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Picato hatóanyaga az ingenol mebutát.

Ez a gyógyszer az aktinikus keratózis, más néven szoláris keratózis (napfény hatására kialakuló keratózis) helyi (bőrön keresztül történő) kezelésére használható. Az aktinikus keratózis olyan érdes tapintatú felület a bőrön, amely azoknál az embereknél tapasztalható, akik túlzott napfényhatásnak voltak kitéve az életük során. A Picato 500 mikrogramm/gramm gél a testen, a karokon, kezeken és lábakon található aktinikus keratózis kezelésére használható.

2. Tudnivalók a Picato alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Picato-t:

- ha allergiás az ingenol mebutátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Picato alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- Ügyeljen arra, hogy a Picato ne kerüljön a szemébe. Alaposan mosson kezet, miután alkalmazta a gél. Ha később véletlenül újból megérinti azt a bőrterületet, amelyen alkalmazta a gél, akkor ismét mosson kezet. Vigyázzon arra, nehogy a kezelt területre a gél a szemébe kerüljön. Ha a készítmény véletlenül a szembe kerül, bő vízzel azonnal öblítse ki a gél, és haladéktalanul kérjen orvosi segítséget.
- Ne nyelje le ezt a gyógyszert. A gyógyszer véletlen lenyelése esetén igyon sok vizet, és kérjen orvosi segítséget.
- A gyógyszer használata előtt ellenőrizze, hogy bőre meggyógyult az egyéb kezelésekből vagy a sebészeti beavatkozások hatásaiból. Ne alkalmazza a Picato-t nyílt sebre vagy sérült bőrre.

- Ne alkalmazza a gyógyszert belsőleg, a szem környékén, az orrcimpa belsejében, a fül belsejében vagy az ajkakon.
- Amennyire csak lehetséges, kerülje a napfényt (ideértve a kvarclámpát és szoláriumot).
- Gondosan figyelje, nem alakul-e ki új piros, hámló folt, nyílt fekély, illetve a bőrfelszínből kiemelkedő vagy szemölcsszerű növedék a kezelt területen. Ha ilyet vesz észre, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- A gyógyszer egy 25 cm² terület kezelésére alkalmazható két napon keresztül.
- Ne alkalmazzon több gélt annál, mint amit kezelőorvosa javasolt.
- A gyógyszerrel végzett kezelést követően előfordulhatnak helyi bőrreakciók, mint például bőrpír és duzzanat (lásd 4. pont). Forduljon kezelőorvosához, ha a bőrreakciók súlyosabbá válnak.

Gyermekek és serdülők

Az aktinikus keratózis nem fordul elő gyermekeknél, ezért ez a gyógyszer nem alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Picato

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban már alkalmazta a Picato-t vagy más hasonló gyógyszereket.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Picato alkalmazása terhesség alatt kerülendő.

A Picato alkalmazását követő 6 órán belül kerülje el, hogy újszülött/csecsemő érintkezzen a kezelt területtel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nincs hatással a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

3. Hogyan kell alkalmazni a Picato-t?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Önnek két különböző hatáserősséget írtak fel két különböző terület kezelésére, ügyelnie kell arra, hogy a megfelelő területen alkalmazza az előírt hatáserősséget. Az 500 mikrogramm/g hatáserősségű gélt ne alkalmazza az arcon és a fejbőrön, mert ez fokozott helyi bőrreakciókat okozhat.

- A testen, karon, kézen és a lábon lévő aktinikus keratózis kezeléséhez egy tubus 500 mikrogramm/g Picato gélt (amely 235 mikrogramm ingenol mebutátot tartalmaz) kell használni naponta egyszer, 2 egymást követő napon keresztül.

Használati útmutató:

- A gyógyszer alkalmazásakor minden egyes alkalommal bontson fel egy új tubust. A kupakot közvetlenül a használat előtt vegye le a tubusról.
- Az egyik tubusból nyomja a gélt az ujjbegyére.
- Egy tubus tartalmát alkalmazza egy 25 cm² (pl. 5 cm x 5 cm) nagyságú területre.
- Finoman dörzsölje be a gélt a kezelendő területre.
- 15 percig hagyja száradni a területet. A gyógyszer alkalmazását követő 6 órán át ne érintse meg a kezelt területet.

- A gél alkalmazása után, és ha két különböző területre két különböző hatáserősséget kapott, akkor az alkalmazások között is azonnal mosson kezét szappannal. Ha a kezein alkalmazza a kezelést, akkor csak azt az ujjbegyét kell megmosnia, amellyel felvitte a gél.
- Ne alkalmazza a gyógyszert közvetlenül a zuhanyozás után vagy a lefekvés előtt kevesebb mint 2 órával.
- A géllal kezelt területeket ne mossa le a kezelést követő 6 órán belül.
- Ne érintse meg a kezelt területet és ügyeljen, hogy senki, de még a házában tartott állatok se érintsék meg a kezelt területet a gél alkalmazását követő 6 órás időszakon belül.
- Ne kötözze be és ne ragassza le a kezelt területet légmentesen vagy vízmentesen záró kötszerekkel a gyógyszer alkalmazását követően.
- A Picato teljes hatását a kezelés után körülbelül 8 héttel lehet kiértékelni.



Ha a Picato-t a nyak kezelésére alkalmazza

Ha a kezelt terület több mint fele a nyak *felső* részén helyezkedik el:

- A Picato 150 mikrogramm/g gél kell alkalmazni (arc és fejbőr)

Ha a kezelt terület több mint fele a nyak *alsó* részén helyezkedik el:

- A Picato 500 mikrogramm/g gél kell alkalmazni (törzs és végtagok)

Ha az előírtnál több Picato-t alkalmazott

Mossa le a területet szappannal és vízzel. Ha súlyos bőrreakciókat tapasztal, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Picato-t

Ha elfelejtette alkalmazni a Picato-t, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a gyógyszer alkalmazásakor allergiás reakciót tapasztal, például megduzzad a szája, a nyelve vagy a torka. Ez a mellékhatás nem gyakori.

A gyógyszer alkalmazását követően a bőr az alkalmazás területén kipirulhat, hámlani kezdhet vagy pörkösödhet. Ezek a mellékhatások leggyakrabban a gyógyszer alkalmazását követő egy napon belül jelentkeznek. A mellékhatások a gyógyszer alkalmazásának abbahagyását követő 1 hétig rosszabbodhatnak. Ezek általában a kezelés megkezdését követő 4 héten belül javulnak.

A kezelt területen előfordulhat bőrfertőzés (az arc és a fejbőr kezelésekor gyakori mellékhatásként számoltak be róla, amely 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet).

Az alkalmazás helyének duzzanata nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 betegnél beszámoltak róla). Az alkalmazás helyén, az arcon vagy fejbőrön fellépő duzzanat a szem körüli területre is ráterjedhet.

Ha a fent leírt tünetek erősödnek a gyógyszer alkalmazásának befejezését követő első hét után, vagy ha gennyes váladékozást észlel, akkor fertőzése lehet, és forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az arc és fejbőr kezelésekor leggyakrabban előforduló mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- A bőr egy részének felső rétege lekophat (erózió)
- Hólyagok (vízhólyagok, gennyes hólyagok)
- Lehámlás (bőrhámlás)
- Pörk
- A kis véregek kitágulásából eredő bőrpír (eritéma)
- Fájdalom (beleértve az égő érzést az alkalmazás helyén)

A törzs és végtagok kezelésekor leggyakrabban előforduló mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- A bőr egy részének felső rétege lekophat (erózió)
- Hólyagok (vízhólyagok, gennyes hólyagok)
- Lehámlás (bőrhámlás)
- Pörk
- A kis véregek kitágulásából eredő bőrpír (eritéma)

Egyéb lehetséges mellékhatások az arc és a fejbőr kezelése esetén:

Gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Viszketés
- Irritáció

Egyéb mellékhatások:

- Szem körüli duzzanat (periorbitális ödéma)
- Szemhéj duzzanata (ödéma)
- Fejfájás

Nem gyakori mellékhatások, amelyek 100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Zsibbadás vagy bizsergés (fonákézés)
- Nyílt fekélyek
- Folyadék szivárgása, váladékozás
- A bőr színének megváltozása (pigmentációs változás)

Egyéb mellékhatások:

- Szemfájás
- A szem felszínének (szaruhártya, kötőhártya) sérülése vagy irritációja, ha a készítmény véletlenül a szemébe kerül

Ritka mellékhatások, amelyek 1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Hegképződés

Egyéb lehetséges mellékhatások a törzs és a végtagok kezelésekor:

Gyakori mellékhatások, amelyek 10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Viszketés
- Irritáció
- Fájdalom (beleértve az égő érzést az alkalmazás helyén)

Nem gyakori mellékhatások, amelyek 100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Zsibbadás vagy bizsergés (fonákérzés)
- Nyílt fekélyek
- A bőr színének megváltozása (pigmentációs változás)
- Melegség érzet

Egyéb mellékhatások:

- A szem felszínének (szaruhártya, kötőhártya) sérülése vagy irritációja, ha a készítmény véletlenül a szemébe kerül

Ritka mellékhatások, amelyek 1000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhetnek:

A kezelt területen:

- Hegképződés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Picato-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható”) és a tubuson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Kizárólag egyszeri használatra. A felbontást követően a tubust nem szabad újra felhasználni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Picato

- A készítmény hatóanyaga az ingenol mebutát. A gél grammonként 500 µg ingenol mebutátot tartalmaz. Minden egyes tubus 235 mikrogramm ingenol mebutátot tartalmaz 0,47 g gélben.

- Egyéb összetevők: izopropil-alkohol, hidroxietilcellulóz, citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, benzilalkohol, tisztított víz.

Milyen a Picato külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Picato 500 mikrogramm/g átlátszó és színtelen gél, minden egyes kartondoboz 2, egyenként 0,47 g gélt tartalmazó tubust tartalmaz.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az ingenol mebutátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Figyelembe véve a keratosis actinica kezelési célját, vagyis a bőrtumor megelőzését, valamint figyelembe véve az ingenol mebutáttal kapcsolatosan a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal után jelentett bőrtumoros esetek számát, a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak komoly aggályai vannak a tekintetben, hogy a bőrtumороk kockázata hatással van a Picato előny-kockázat profiljára. A PRAC azon a véleményen van, hogy átfogó felülvizsgálat szükséges annak kiértékelésére, hogy a bőrtumороkka kapcsolatlanban rendelkezésre álló összes adat, beleértve az LP0041-63 számú vizsgálat eredményeit, milyen hatással van a Picato előny-kockázat profiljára. Ezenkívül a termék kísérőiratait is módosítani kell, megemlítve az ingenol mebutát használata kapcsán a bőrtumороk kockázatát. A PRAC abban is egyetértett, hogy egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató (DHCP) levélre van szükség a kockázat csökkentése érdekében.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az ingenol mebutátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az ingenol mebutát hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.