

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIŲ SANTRAUKA**

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Picato 150 mikrogramų/g gelis

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename grame gelio yra 150 µg ingenolio mebutato (*ingenoli mebutas*). Kiekvienoje tūbelėje (0,47 g gelio) yra 70 µg ingenolio mebutato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Gelis.

Skaidrus bespalvis gelis.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Picato skirtas suaugusiųjų odos gydymui nuo nehiperkeratozinės, nehipertrofinės aktininės keratozės.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

*Aktininė keratozė ant suaugusiųjų veido ar galvos odos*

Viena 150 µg/g Picato gelio tūbelė (kurioje yra 70 µg ingenolio mebutato) turi būti tepama ant pažeistos vietos kartą per parą 3 dienas iš eilės.

Optimalus gydymo poveikis gali būti įvertintas praėjus maždaug 8 savaitėms po gydymo.

Jeigu per kontrolinį patikrinimą po 8 savaičių nustatoma, kad pažeidimai nevisiškai sugijo, arba jeigu iki šio patikrinimo išnykę pažeidimai vėl atsiranda vėlesnių patikrinimų metu, galima skirti pakartotinį gydymą Picato.

*Vaikų populiacija*

Picato nėra skirtas vaikų populiacijai.

*Senyvų žmonių populiacija*

Dozės keisti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

*Pacientai su nusilpusia imunine sistema*

Klinikinių duomenų apie pacientus su nusilpusia imunine sistema nėra, bet sisteminės rizikos nėra, kadangi ingenolio mebutatas sistemiškai nėra absorbuojamas.

#### Vartojimo metodas

Vienos tūbelės turinys padengia gydomą vietą maždaug 25 cm<sup>2</sup> (pvz., 5 cm x 5 cm). Tūbelė yra skirta tik vienkartiniam vartojimui, ir pavartojus turi būti išmesta (žr. 6.6 skyrių).

Gelis iš tūbelės turi būti išspaudžiamas ant piršto galo ir lygiai paskirstomas po visą gydomą vietą, leidžiant jam nudžiūti 15 minučių. Vienos tūbelės turinys turi būti vartojamas vienai 25 cm<sup>2</sup> gydomai vietai.

Tik vienkartiniam vartojimui.

#### *Gydant kaklą:*

Jei daugiau nei pusė gydomo ploto yra viršutinėje kaklo dalyje, Picato 150 µg/g gelio dozavimas turi būti toks pat, kaip ir gydant veido bei galvos odą. Jei daugiau nei pusė gydomo ploto yra apatinėje kaklo dalyje, Picato 150 µg/g gelio dozavimas turi būti toks pat, kaip ir gydant liemenį bei galūnes.

Jeigu vienu metu gydomi plotai veido arba galvos odos ir liemens ar galūnių srityse, pacientai turi būti informuoti, jog būtina pasirūpinti, kad vartojamas gelis būtų tinkamo stiprumo. Reikia saugoti, kad Picato 500 µg/g gelio nepatektų ant veido arba galvos odos, nes tai gali sukelti dažnesnes vietines odos reakcijas.

Pacientams turi būti nurodoma po Picato tepimo, taip pat tarp tepimų, kai skirtingos sritys tepamos skirtingo stiprumo geliu, iškart nusiplauti rankas su muilu. Jei gydomos plaštakos, nusiplauti reikia tik piršto galą, kuriuo buvo tepamas gelis.

Po Picato tepimo gydomos vietos neliesti ir neplauti 6 valandas. Praėjus nurodytam laikui, gydomą vietą galima nuplauti švelniu muilu ir vandeniu.

Picato negalima tepti iš karto nusimaudžius po dušu, arba mažiau nei 2 valandas prieš miegą.

Po Picato tepimo gydoma vieta neturi būti tvarstoma okluziniais tvarsčiais.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Poveikis akims

Patekęs į akis vaistas gali sukelti cheminį konjunktyvitą ir ragenos nudegimus. Pavartoję gelio ar prisilietę prie geliu pateptos vietos pacientai turi kruopščiai nusiplauti rankas ir vengti atsitiktinio gelio patekimo į akis nuo rankų ar gydytos srities. Jei netyčia patektų į akis, akys nedelsiant turi būti gausiai plaunamos vandeniu, ir pacientas turi kuo greičiau kreiptis į gydytoją. Netyčia įvykus sąlyčiui su Picato, gali pasireikšti tokie sutrikimai kaip akių skausmas, akių vokų ar periorbitalinė edema (žr. 4.8 skyrių).

#### Prarijus

Picato negalima praryti. Jei netyčia praryjama, pacientas turi gerti daug vandens ir kreiptis į gydytojus.

#### Bendras įspėjimas

Nepatartina vartoti Picato tol, kol oda nėra sugijusi po ankstesnio gydymo bet koku kitu vaistiniu preparatu ar po operacijos. Picato negalima tepti ant atvirų žaizdų ar pažeistos odos. Picato negalima vartoti prie akių, vidinėje šnervių pusėje, ausų viduje ar ant lūpų.

#### Vietinės odos reakcijos

Tikėtina, kad po Picato tepimo pasireikš vietinės odos reakcijos, pvz., eritema, lupimasis / pleiskanojimas ir sustorėjimas (žr. 4.8 skyrių). Vietinės odos reakcijos yra trumpalaikės ir dažniausiai pasireiškia per 1 dieną nuo gydymo pradžios, o intensyviausios būna iki 1 savaitės po gydymo pabaigos. Vietinės odos reakcijos paprastai praeina per 2 savaites nuo gydymo pradžios, kai gydomas

veidas arba galvos oda, ir per 4 savaites nuo gydymo pradžios, kai gydomas liemuo arba galūnės. Gydymo veiksmingumo adekvačiai nustatyti negalima, kol nepraeina vietinės odos reakcijos.

#### Saulės poveikis

Buvo atlikti tyrimai, kurie įvertino UV spindulių poveikį odai po vieno ir kelių 100 µg/g ingenolio mebutato gelio tepimų. Nenustatyta, kad ingenolio mebutato gelis gali turėti fototoksinio ar fotoalerginio poveikio. Tačiau dėl ligos pobūdžio patartina vengti ar apriboti ilgalaikį buvimą saulėje (įskaitant saulės šviesos lempas bei soliariumus).

#### Keratoakantoma, bazalinių ląstelių karcinoma, Boweno liga ir suragėjusių ląstelių karcinoma

Per po registracijos vykdytus klinikinius tyrimus gauta pranešimų apie keratoakantomos, bazalinių ląstelių karcinomos, Boweno ligos ir suragėjusių ląstelių karcinomos atvejus gydomoje srityje. Ji pasireiškė nuo ingenolio mebutato gelio vartojimo praėjus nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių (žr. 5.1 skyrių) ir pasireiškusių preparatą pradėjus tiekti į rinką. Ingenolį mebutatą pacientai, sirgę odos piktybiniais navikais, turi vartoti laikydamiesi atsargos priemonių. Sveikatos priežiūros specialistai turi patarti pacientams stebėti, ar gydomoje srityje neatsiranda kokių nors pažeidimų, ir, jei jų atsirastų, nedelsiant konsultuotis su gydytoju.

#### Aktinės keratozės gydymas

Kai yra pakitimų, kliniškai nebūdingų aktinei keratozei ar panašių į piktybinius, turi būti atliekama biopsija tam, kad būtų galima nuspręsti dėl tinkamo gydymo.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta. Sąveikos su sistemškai absorbuojamais vaistiniais preparatais yra laikomos mažai tikėtinos, nes Picato nėra absorbuojamas sistemškai.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie ingenolio mebutato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Rizika žmonėms, kurių oda gydoma ingenolio mebutatu, yra mažai tikėtina, nes Picato nėra absorbuojamas sistemškai. Picato nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

#### Žindymas

Poveikio žindomiems naujagimiams/kūdikiams nesitikima, kadangi Picato nėra absorbuojamas sistemškai. Žindanti mama turi būti įspėta, kad turi būti vengiama fizinio kontakto tarp naujagimio/kūdikio ir gydomos vietos 6 valandas po Picato tepimo.

#### Vaisingumas

Vaisingumo tyrimai vartojant ingenolio mebutatą dar nebuvo atlikti.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Picato gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo profilio santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra vietinės odos reakcijos, įskaitant eritemą, lupimąsi/pleiskanojimą, sustorėjimą, patinimą, vezikuliaciją/pūlinėlių susidarymą ir eroziją/išopėjimą ingenolio mebutato gelio vartojimo vietoje, žr. 1 MedDRA terminų lentelę. Po tepimo ingenolio mebutatu, dauguma pacientų (>95 %) patyrė vieną ar daugiau vietinių odos reakcijų. Buvo pranešta apie tepimo vietoje atsiradusią infekciją, gydant veidą ir galvos odą.

#### Duomenų lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

1 lentelėje pateikiami 499 pacientų, sergančių aktinine keratoze, duomenys, kuriems buvo duodama 150 µg/g arba 500 µg/g Picato keturiuose placebo kontroliuojamuose 3 fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose iš viso dalyvavo 1 002 pacientai, ir pranešimai, gauti preparatą pradėjus tiekti į rinką. Pacientams buvo taikomas 150 µg/g arba 500 µg/g koncentracijos Picato arba placebo gydymas (25 cm<sup>2</sup> plote) kartą per parą, atitinkamai 3 ar 2 dienas paeiliui.

Lentelėje toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir anatomicinę vietą.

Dažnumas apibrėžiamas pagal tokį susitarimą:

Labai dažni (≥1/10); dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000); labai reti (<1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnumo grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA organų sistemos klases</b>		
	<b>Dažnumas</b>	
<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Veidas ir galvos oda</b>	<b>Liemuo ir galūnės</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>		
Pūlinėliai vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Vartojimo vietos infekcija	Dažni	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>		
Padidėjęs jautrumas (įskaitant angioedemą)	Nedažni	Nedažni
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		
Galvos skausmas	Dažni	
<b>Akių sutrikimai*</b>		
Akių voko edema	Dažni	
Periorbitalinė edema	Dažni	
Cheminis konjunktyvitas, ragenos nudegimas**	Nedažni	Nedažni
Akių skausmas	Nedažni	
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		
Erozija vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Pūslelės vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Patinimas vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Eksfoliacija vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Šašai vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Eritema vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Skausmas vartojimo vietoje***	Labai dažni	Dažni
Niežėjimas vartojimo vietoje	Dažni	Dažni
Dirginimas vartojimo vietoje	Dažni	Dažni
Išskyros vartojimo vietoje	Nedažni	
Parestezija vartojimo vietoje	Nedažni	Nedažni
Opos vartojimo vietoje	Nedažni	Nedažni

Pigmentacijos pokyčiai vartojimo vietoje	Nedažni	Nedažni
Šiluma vartojimo vietoje		Nedažni
Rando susidarymas vartojimo vietoje	Reti	Reti

\*: Patinimas vartojimo vietoje ant veido ar galvos odos gali išplisti į akių sritį.

\*\* : Atsitiktinis poveikis akims: preparatą pradėjus tiekti į rinką buvo gauta pranešimų apie cheminio konjunktyvito ir ragenos nudegimų atvejus, atsiradusius po preparato atsitiktinio poveikio akims (apie apsaugą nuo poveikio akims žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

\*\*\*: Įskaitant deginimą vartojimo vietoje.

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Vietinės odos reakcijos pasireiškė >1 % dažniu abeiose vietose, ant veido/galvos odos ir liemens/galūnių atitinkamai: pateptos vietos eritema (94 % ir 92 %), pateptos vietos eksfoliacija (85 % ir 90 %), pateptos vietos nušašimu (80 % ir 74 %), pateptos vietos tinimu (79 % ir 64 %), pūslelėmis pateptoje vietoje (13 % ir 20 %), pateptos vietos pustulėmis (43 % ir 23 %) ir pateptos vietos išopėjimu (31 % ir 25 %).

Stipri vietinė odos reakcija pasireiškė 29 % ant veido ir galvos odos, ir 17 % ant liemens ir galūnių. Dažnis stiprios vietinės odos reakcijos, kurios pasireiškė >1 % dažniu abeiose vietose, ant veido/galvos odos ir liemens/galūnių, yra atitinkamai: pateptos vietos eritema (24 % ir 15 %), pateptos vietos eksfoliacija (9 % ir 8 %), pateptos vietos nušašimu (6 % ir 4 %), pateptos vietos tinimu (5 % ir 3 %) ir pateptos vietos pustulėmis (5 % ir 1 %).

#### Ilgalaikis stebėjimas

Iš viso 198 pacientai, kuriems aktininė keratozė 57 dieną buvo visiškai išnykusi (184 gydyti Picato ir 14 gydyti placebo), buvo papildomai stebimi 12 mėnesių. Kitame tyrime 329 pacientams iš pradžių taikyta veido ir (arba) galvos odos krioterapija. Praėjus trims savaitėms, jie buvo atsitiktine tvarka padalyti į dvi grupes ir 3 dienas ta pati sritis gydyti 150 µg/g Picato doze (n=158) arba placebo (n=150). 149 pacientai iš Picato gydytos grupės ir 140 pacientų iš placebo gydytos grupės stebėti 12 mėnesių. Vėliau buvo atliktas tyrimas, kurio metu 450 pacientų gydyti 150 µg/g Picato doze. Paskui iš jų atsitiktine tvarka atrinkti 134 pacientai, kuriems skirtas antrasis gydymo 150 µg/g Picato doze kursas. Jie stebėti iki 12 mėnesių po pirmojo gydymo kurso.

Šie rezultatai nepakeitė Picato saugumo profilio (žr. 5.1 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Picato perdozavimas gali sukelti vietinių odos reakcijų pagausėjimą. Perdozavimas valdomas gydant klinikinius simptomus.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antibiotikai ir chemoterapiniai preparatai dermatologiniam vartojimui, kiti chemoterapiniai preparatai, ATC kodas – D06BX02.

#### Veikimo mechanizmas

Ingenolio mebutato veikimo mechanizmas gydant aktinę keratozę dar nėra visiškai tiksliai apibūdintas. *In vivo* ir *in vitro* modeliai parodė dvigubą ingenolio mebutato veikimo mechanizmą: 1) vietinio pažeisto audinio ląstelių mirties indukciją ir 2) uždegiminės reakcijos, kuriai būdinga vietinė uždegiminę reakciją skatinančių citokinų bei chemokininų gamyba ir imunokompetentinių ląstelių infiltravimas, skatinimą.

#### Farmakodinaminis poveikis

Tiriant ingenolio mebutato biologinį poveikį, dviejų klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad vietinis vartojimas sukėlė epiderminę nekrozę ir stiprią gydytos odos uždegiminę reakciją epidermyje ir išoriniame dermio sluoksnyje, dominuojamą T ląstelių, neutrofilų ir makrofagų infiltracijos. Dermio nekrozė buvo matoma retai.

Gydomos vietos odos biopsijos genų ekspresijos profiliai rodo uždegiminę reakciją ir reakciją į sužeidimą, kas sutampa su histologiniais vertinimais.

Neinvazinis gydytos odos tyrimas atspindžio mikroskopija parodė, kad ingenolio mebutato sukelti pokyčiai odoje yra grįžtamieji, beveik su pilna visų 57 dieną po gydymo išmatuotų parametru normalizacija, ką taip pat įrodo klinikiniai tyrimų su gyvūnais duomenys.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis Picato 150 µg/g, tepamo ant veido ir galvos odos 3 dienas iš eilės, veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas dviejuose dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 547 suaugę pacientai. Taip pat Picato 500 µg/g, tepamo ant liemens ir galūnių 2 dienas iš eilės, veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas dviejuose dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 458 suaugę pacientai. Pacientai dalyvavo 8 savaites trukusiame stebėjimo laikotarpio tyrime, kai jiems sugrįžus buvo atliekami klinikiniai stebėjimai ir tikrinamas saugumas. Veiksmingumas, matuotas kaip visiško ir dalinio išnykimo rodiklis ir vidutinis procentinis sumažėjimas, buvo įvertintas 57 dieną (žr. 2 lentelę).

Pacientai turėjo nuo 4 iki 8 kliniškai tipišku, matomu, pavienių, nehiperkeratozinių, nehipertrofinių aktinės keratozės pažeidimų besiribojančioje 25 cm<sup>2</sup> veido ar galvos odos, liemens ar galūnių gydymo vietoje. Kiekvieną suplanuotą dozavimo dieną gelis buvo tepamas ant visos gydomos vietos. Reikalavimų vykdymo rodiklis buvo aukštas, 98 % pacientų pabaigė šiuos klinikinius tyrimus. Klinikinio tyrimo pacientų amžius buvo nuo 34 iki 89 metų (vidurkis 64 ir 66 metai atitinkamai dvejose klinikinio preparato stiprumo grupėse) ir 94 % turėjo I, II arba III odos tipą pagal Fitzpatricko skalę.

57 dieną pacientų, gydytų Picato, visiško ir dalinio išnykimo rodiklis buvo didesnis nei pacientų, gydytų placebo geliu ( $p < 0,001$ ). Vidutinis procentinis aktinės keratozės pažeistos odos sumažėjimas buvo didesnis grupėje, gydomoje ingenolio mebutatu, lyginant su placebo grupe (žr. 2 lentelę).

**2 lentelė. Tiriamųjų visiško ar dalinio išnykimo ir medianos procentinio (%) pakitimų sumažėjimo aktyvinės keratozės atveju rodikliai**

	Veidas ir galvos oda		Liemuo ir galūnės	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Placebas (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Placebas (n=232)
Visiško išnykimo rodiklis <sup>a</sup>	42,2 % <sup>d</sup>	3,7 %	34,1 % <sup>d</sup>	4,7 %
Dalinio išnykimo rodiklis <sup>b</sup> (≥75 %)	63,9 % <sup>d</sup>	7,4 %	49,1 % <sup>d</sup>	6,9 %
Vidutinis % sumažėjimas <sup>c</sup>	83 %	0 %	75 %	0 %

<sup>a</sup> Visiško išnykimo rodiklis buvo apibrėžtas, kaip pacientų dalis be jokių (nulis) kliniškai matomų aktyvinės keratozės pažeidimų gydomoje vietoje.

<sup>b</sup> Dalinio išnykimo rodiklis buvo apibrėžtas, kaip pacientų procentas, kuriems 75 % ar daugiau *pradinių* aktyvinės keratozės pažeidimų išnyko.

<sup>c</sup> Vidutinis procentinis (%) aktyvinės keratozės pažeidimų sumažėjimas - lyginant su *pradiniais*.

<sup>d</sup> p<0,001; lyginant su placebo pagal logistinę gydymo regresiją, tyrimą ir anatomicinę vietą.

Veiksmingumo lygis tarp individualių anatomicinių vietų skyrėsi. Kiekvienoje vietoje pilno ir dalinio klirenso rodikliai buvo aukštesni grupėje, gydytoje ingenolio mebutatu, lyginant su ta, kuri gavo placebo (žr. 3 ir 4 lenteles).

**3 lentelė. Skaičius ir procentas (95 % CI) tiriamųjų, pasiekusių pilną ir dalinį klirensą 57 dieną pagal anatomicinę veido ir galvos odos vietą**

	Pilnas klirensas		Dalinis klirensas (≥ 75 %)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Placebas (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Placebas (n=270)
Veidas	104/220 47 % (41-54 %)	9/220 4 % (2-8 %)	157/220 71 % (65-77 %)	18/220 8 % (5-13 %)
Galvos oda	13/57 23 % (13-36 %)	1/50 2 % (0-11 %)	20/57 35 % (23-49 %)	2/50 4 % (1-14 %)

**4 lentelė. Skaičius ir procentas (95 % CI) tiriamųjų, pasiekusių pilną ir dalinį klirensą 57 dieną pagal anatomicinę liemens ir galūnių vietą**

	Pilnas klirensas		Dalinis klirensas (≥ 75 %)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	Placebas (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Placebas (n=232)
Rankos	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Delnų išorinė pusė	10/54 19 % (9-31 %)	0/56 0 % (0-6 %)	16/54 30 % (18-44 %)	1/56 2 % (0-10 %)
Krūtinė	11/14 79 % (49-95 %)	2/11 18 % (2-52 %)	12/14 86 % (57-98 %)	2/11 18 % (2-52 %)
Kita <sup>a</sup>	7/16 44 % (20-70 %)	2/16 13 % (2-38 %)	8/16 50 % (25-75 %)	2/16 13 % (2-38 %)

<sup>a</sup> Kita, įskaitant petį, nugarą, koją.



3 dienų Picato 150 µg/g arba 2 dienų Picato 500 µg/g gydymo saugumas buvo įvertintas iki 57 dienos ir buvo pastebėta, kad dauguma nepageidaujamų reakcijų ir vietinės odos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo nestiprios arba vidutinio intensyvumo ir visos išnyko be pasekmių.

Statistiškai reikšmingi pacientų praneštų rezultatų skirtumai buvo pastebėti naudai tų, kurie gavo Picato, lyginant su tais, kurie gavo placebo gelį. Didesni vidutiniai pacientų bendro pasitenkinimo rodikliai, parodantys aukštesnį bendrą pasitenkinimo lygį, buvo pastebėti ingenolio mebutato grupėse lyginant su placebo grupėmis ( $p < 0,001$ ), kaip nustatyta pasitenkinimo gydymu medikamentu klausimynu (PGMK).

#### *Ilgalaikis veiksmingumas*

Trys numatyti stebimieji ilgalaikiai 1 metus trunkantys tolesnio stebėjimo tyrimai buvo atlikti siekiant įvertinti ilgalaikį veiksmingumą prieš aktinės keratozės atsinaujinimą gydytoje srityje ir pacientų, gydytų Picato, saugumą. Viename tyrime dalyvavo pacientai 3 dienas gydyti 150 µg/g Picato veido ar galvos odos srityse ir dviejuose tyrimuose dalyvavo pacientai 2 dienas gydyti 500 µg/g Picato liemens arba galūnių srityse. Tik tie pacientai, kuriems aktinė keratozė gydytoje vietoje visiškai išnyko 3 fazės pabaigoje (57 dieną), turėjo teisę būti toliau stebimi ilgą laiką. Pacientai buvo stebimi kas 3 mėnesius 12 mėnesių (žr. 5 lentelę).

<b>5 lentelė. Aktinės keratozės atsinaujinimo laipsnis</b>		
	<b>Picato 150 µg/g gelis Veidas ir galvos oda (n=108)</b>	<b>Picato 500 µg/g gelis Liemuo ir galūnės (n=76<sup>c</sup>)</b>
Atsinaujinimo rodiklis 12 mėnesių KM apskaičiavimas (95 % CI) <sup>a</sup>	53,9 % (44,6-63,7)	56,0 % (45,1-67,6)
Pažeidimų atsinaujinimo rodiklis <sup>b</sup> 12 mėnesių Vidurkis (SD)	12,9 % (19,1)	13,2 % (23,0)
<sup>a</sup> Atsinaujinimo rodiklis yra Kaplan-Meier (KM) įvertis, išreikštas procentu (95 % CI) pasirinktą klinikinio tyrimo vizito dieną. Atsinaujinimas buvo apibrėžtas kaip bet koks identifikuotas aktinės keratozės pažeidimas anksčiau gydytoje vietoje pacientams, kuriems aktinės keratozės pažeidimai buvo visiškai išnykę 57 dieną ankstesniuose 3 fazės klinikinuose tyrimuose. <sup>b</sup> Pažeidimų atsinaujinimo rodiklis kiekvienam pacientui apibrėžtas kaip aktinės keratozės pažeidimų skaičiaus po 12 mėnesių ir <i>pradinio</i> pažeidimų skaičiaus ankstesniuose 3 fazės klinikinuose tyrimuose santykis. <sup>c</sup> Iš tų 38 tiriamieji buvo anksčiau gydomi placebo kontroliuojamame 3 fazės klinikiname tyrime, o 38 tiriamieji anksčiau buvo gydomi nekontroliuojamame 3 fazės klinikiname tyrime.		

#### *Progresavimo į suragėjusių ląstelių karcinomą rizika*

Aktinės keratozės klinikinuose tyrimuose, atliktuose su ingenolio mebutato geliu, tyrimo pabaigoje (57 dieną) suragėjusių ląstelių karcinomos (SLK) rodiklis gydymo vietoje buvo panašus ir pacientų, kurie buvo gydomi ingenolio mebutato geliu (0,3 %, 3 iš 1 165 pacientų), ir placebo gydytų pacientų (0,3 %, 2 iš 632 pacientų).

SLK gydomoje vietoje nebuvo užregistruota nei vienam pacientui (0 iš 184 pacientų, anksčiau gydytų ingenolio mebutato geliu) trijuose iš anksto numatytuose tiriamuosiuose ilgalaikiuose 1 metus trunkančiuose stebėjimo tyrimuose.

#### *Patirtis skiriant ne vieną gydymo kursą*

Buvo atliktas dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu 450 pacientų su 4–8 AK pažeidimais 25 cm<sup>2</sup> gydomame veido arba galvos odos plote skirtas vienas arba du gydymo 150 µg/g Picato doze kursai. Pacientai, kuriems po pirmojo 8 savaites trukusio gydymo kurso gydomame plote esantys AK pažeidimai išnyko nevisiškai, buvo atsitiktine tvarka padalyti į dvi grupes, iš kurių vienai skirtas antrasis gydymo kursas Picato, o kitai – placebo. Pacientai, kuriems AK pažeidimai visiškai išnyko po pirmojo gydymo kurso, apžiūrėti 26 ir 44 savaitėmis; antrasis gydymo kursas skirtas tiems iš jų, kuriems AK pažeidimai gydomoje srityje pasikartojo. Visų pacientų atveju gydymo

veiksmingumas vertintas praėjus 8 savaitėms po atsitiktinės atrankos. Po atviro pirmojo gydymo kurso pasiektas 62 % visiško išnykimo rodiklis (277/450). Atsitiktinės imties aklo antrojo gydymo kurso rezultatai pateikti 6 lentelėje.

<b>6 lentelė. Visiškas pažeidimų išnykimas<sup>a</sup> gydomoje srityje praėjus 8 savaitėms po atsitiktinės atrankos ir po 12 mėnesių</b>				
	<b>Sunkiai paveikiami pažeidimai<sup>c</sup></b>		<b>Pasikartoję pažeidimai<sup>d</sup></b>	
	<b>150 µg/g Picato gelio (n=92)</b>	<b>Placebas (n=49)</b>	<b>150 µg/g Picato gelio (n=42)</b>	<b>Placebas (n=20)</b>
8 savaitės po atsitiktinės atrankos	47 % (43) (p = 0,001 <sup>b</sup> )	18 % (9)	60 % (25) (p = 0,013 <sup>b</sup> )	25 % (5)
12 mėnesių	18 % (17) (p = 0,016 <sup>b</sup> )	4 % (2)	31 % (13) (p = 0,10 <sup>b</sup> )	15 % (3)

<sup>a</sup> Visiško išnykimo rodiklis apibrėžiamas kaip dalis pacientų be jokių (nulis) kliniškai matomų aktyvios keratozės pažeidimų gydomoje srityje.  
<sup>b</sup> Cochran-Mantel-Haenszel testas 150 µg/g Picato gelio dozės poveikiui, palyginti su placebo, įvertinti pritaikytas pagal anominę sritį (veidas ir (arba) galvos oda) ir šalį.  
<sup>c</sup> Pacientai, kuriems po pirmojo gydymo kurso gydomoje srityje esantys AK pažeidimai išnyko nevisiškai.  
<sup>d</sup> Pacientai, kuriems po pirmojo gydymo kurso visi gydomoje srityje esantys AK pažeidimai visiškai išnyko, bet kuriems 26 arba 44 savaitę AK pažeidimai šioje srityje pasikartojė.

#### *Veido ir galvos odos aktyvioji keratozė, nuoseklus vartojimas po krioterapijos*

Atliktas dviejų grupių tyrimas, kurio metu 329 suaugę pacientai, sergantys veido arba galvos odos AK, buvo atsitiktine tvarka padalyti į dvi grupes, iš kurių vienoje visi matomi pažeidimai atitinkamoje srityje 3 savaites gydyti 150 µg/g Picato gelio doze, o kitoje – placebo. Tyrime dalyvavo pacientai su 4–8 kliniškai tipiniais, matomais, pavieniais nehipertrofiniais ir nehiperkeratoziniais AK pažeidimais, išsidėsčiusiais 25 cm<sup>2</sup> gydomame plote.

Praėjus vienuolikai savaitių nuo gydymo pradžios, t. y. praėjus 8 savaitėms nuo gydymo Picato geliu arba placebo pradžios, Picato geliu gydytų pacientų grupėje pasiektas 61 % visiško pažeidimų išnykimo rodiklis, o placebo gydytų pacientų grupėje – 49 % visiško išnykimo rodiklis. Praėjus 12 mėnesių, visiško išnykimo rodiklis šiose grupėse buvo, atitinkamai, 31 % ir 19 %. AK pažeidimų skaičius Picato geliu gydytoje grupėje sumažėjo 83 % praėjus 11 savaitių ir 57 % praėjus 12 mėnesių, o placebo gydytoje grupėje jis sumažėjo 78 % praėjus 11 savaitių ir 42 % praėjus 12 mėnesių. AK pažeidimų skaičiaus vidurkis Picato geliu gydytoje grupėje buvo 5,7 gydymo pradžioje, 0,8 praėjus 11 savaitių ir 0,9 praėjus 12 mėnesių; placebo gydytoje grupėje jis tais pačiais laiko momentais buvo, atitinkamai, 5,8, 1,0 ir 1,2.

Šio tyrimo saugumo rezultatai yra palyginami su taikomo monoterapijai 150 µg/g Picato gelio saugumo profiliu.

#### *Patirtis gydant didesnę plotą*

Dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime siekiant įvertinti sisteminį poveikį Picato 500 µg/g buvo tepamas ant 100 cm<sup>2</sup> besiribojančios gydomos vietos iš 4 tūbelių 2 dienas iš eilės. Rezultatai neparodė jokios sisteminės absorbcijos.

Picato 500 µg/g, tepamas ant besiribojančios 100 cm<sup>2</sup> gydomos vietos liemens ir galūnių srityje, buvo gerai toleruojamas.

Dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame pacientų, turinčių AK pažeidimų liemens ir galūnių srityje, tyrime tiriamojo preparato su ingenolio mebutatu geliu 600 µg/g kartą per parą buvo tepamas 2, 3 arba 4 dienas 250 cm<sup>2</sup> odos plotas. Į tyrimą įtraukta didelė grupė pacientų, kurių pažeidimai dėl saulės poveikio sunkūs. 12 iš 163 tiriamųjų, gydytų tiriamuoju preparatu su ingenolio mebutatu, pranešė apie 16 odos vėžio gydomoje srityje atvejų (1 SLK, 1 Bovenos ligos ir 14 keratoakantomos atvejų po centralizuotos patologijos apžvalgos), palyginti su 0 iš 61 tiriamojo placebo grupėje.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Picato tyrimų su visais aktyvine keratoze sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### Senyvo amžiaus žmonių populiacija

Iš 1 165 pacientų, gydytų Picato aktyvinės keratozės klinikinio tyrimo metu, vartojant ingenolio mebutato gelį, 656 pacientai (56 %) buvo 65 metų ir vyresni, o 241 pacientai (21 %) buvo 75 metų ir vyresni. Tarp jaunesnių ir vyresnių pacientų nebuvo pastebėta didelių saugumo ar veiksmingumo skirtumų.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Ingenolio mebutato ir jo metabolitų sisteminis farmakokinetinis profilis žmonėms nebuvo apibrėžtas, nes nėra kiekybiškai nustatomų duomenų apie koncentraciją kraujyje pavartojus ant odos.

### Absorbcija

Nebuvo pastebėta sisteminės absorbcijos, esant apatinei nustatymo ribai (0,1 ng/mL) arba ją viršijus, kai Picato 500 µg/g buvo tepamas aktyvine keratoze sergantiems pacientams iš 4 tubelių ant nugarinės dilbio pusės 100 cm<sup>2</sup> plote kartą per parą 2 dienas iš eilės.

*In vitro* tyrimo rezultatai parodo, kad ingenolio mebutatas neslopina ir neindukuoja žmogaus citochromo P450 izoformų.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ikiklinikiniai saugumo tyrimai rodo, kad odos tepimas ingenolio mebutato geliu yra gerai toleruojamas ir pagydomas bet koks odos sudirginimas; galimas odos sudirginimas ir nereikšmingas sisteminis toksiškumas vartojant rekomenduojamomis sąlygomis.

Ingenolio mebutatas neturėjo poveikio žiurkių vaisiaus vystymuisi vartojant į veną iki 5 µg/kg/per parą (30 µg/m<sup>2</sup>/per parą). Triušiams nepastebėta jokių didesnių sutrikimų. Buvo pastebėta nedidelių veislinių patelių vaisiaus sutrikimų ar nukrypimų gydant 1 µg/kg dozėmis per parą (12 µg/m<sup>2</sup>/per parą).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Izopropilo alkoholis  
Hidroksietilceliuliozė  
Citrinų rūgštis monohidratas  
Natrio citratas  
Benzilo alkoholis  
Išgrynintas vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C)

Po pirmojo atidarymo tūbelės turi būti išmetamos.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Vienadozės laminuotos tūbelės, iš vidaus dengtos didelio tankio polietileno (DTPE) sluoksniu ir aliuminio apsauginiu sluoksniu. Dangteliai pagaminti iš DTPE.

Picato 150 µg/g gelis yra tiekiamas į rinką kartono dėžutėje, kurioje yra 3 tūbelės, kiekvienoje jų yra 0,47 g gelio.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12//796/001

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2012 m. lapkričio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. liepos 13 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Picato 500 mikrogramų/g gelis

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename grame gelio yra 500 µg ingenolio mebutato (*ingenoli mebutas*). Kiekvienoje tūbelėje (0,47 g gelio) yra 235 µg ingenolio mebutato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Gelis.

Skaidrus bespalvis gelis.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Picato skirtas suaugusiųjų odos gydymui nuo nehiperkeratozinės, nehipertrofinės aktininės keratozės.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

*Aktininė keratozė ant suaugusiųjų liemens ir galūnių*

Viena 500 µg/g Picato gelio tūbelė (kurioje yra 235 µg ingenolio mebutato) turi būti tepama ant pažeistos vietos kartą per parą 2 dienas iš eilės.

Optimalus gydymo poveikis gali būti įvertintas praėjus maždaug 8 savaitėms po gydymo.

Jeigu per kontrolinį patikrinimą po 8 savaičių nustatoma, kad pažeidimai nevisiškai sugijo, arba jeigu iki šio patikrinimo išnykę pažeidimai vėl atsiranda vėlesnių patikrinimų metu, galima skirti pakartotinį gydymą Picato.

#### *Vaikų populiacija*

Picato nėra skirtas vaikų populiacijai.

#### *Senyvų žmonių populiacija*

Dozės keisti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

#### *Pacientai su nusilpusia imunine sistema*

Klinikinių duomenų apie pacientus su nusilpusia imunine sistema nėra, bet sisteminės rizikos nėra, kadangi ingenolio mebutatas sistemiškai nėra absorbuojamas.

#### Vartojimo metodas

Vienos tūbelės turinys padengia gydomą vietą maždaug 25 cm<sup>2</sup> (pvz., 5 cm x 5 cm). Tūbelė yra skirta tik vienkartiniam vartojimui, ir pavartojus turi būti išmesta (žr. 6.6 skyrių).

Gelis iš tūbelės turi būti išspaudžiamas ant piršto galo ir lygiai paskirstomas po visą gydomą vietą, leidžiant jam nudžiūti 15 minučių. Vienos tūbelės turinys turi būti vartojamas vienai 25 cm<sup>2</sup> gydomai vietai.

Tik vienkartiniam vartojimui.

#### *Gydant kaklą:*

Jei daugiau nei pusė gydomo ploto yra viršutinėje kaklo dalyje, Picato 150 µg/g gelio dozavimas turi būti toks pat, kaip ir gydant veido bei galvos odą. Jei daugiau nei pusė gydomo ploto yra apatinėje kaklo dalyje, Picato 150 µg/g gelio dozavimas turi būti toks pat, kaip ir gydant liemenį bei galūnes.

Jeigu vienu metu gydomi plotai veido arba galvos odos ir liemens ar galūnių srityse, pacientai turi būti informuoti, jog būtina pasirūpinti, kad vartojamas gelis būtų tinkamo stiprumo. Reikia saugoti, kad Picato 500 µg/g gelio nepatektų ant veido arba galvos odos, nes tai gali sukelti dažnesnes vietines odos reakcijas.

Pacientams turi būti nurodoma po Picato tepimo, taip pat tarp tepimų, kai skirtingos sritys tepamos skirtingo stiprumo geliu, iškart nusiplauti rankas su muilu. Jei gydomos plaštakos, nusiplauti reikia tik piršto galą, kuriuo buvo tepamas gelis.

Po Picato tepimo gydomos vietos neliesi ir neplauti 6 valandas. Praėjus nurodytam laikui, gydomą vietą galima nuplauti švelniu muilu ir vandeniu.

Picato negalima tepti iš karto nusimaudžius po dušu, arba mažiau nei 2 valandas prieš miegą.

Po Picato tepimo gydoma vieta neturi būti tvarstoma okluziniais tvarsčiais.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Poveikis akims

Patekęs į akis vaistas gali sukelti cheminį konjunktyvitą ir ragenos nudegimus. Pavartoję gelio ar prisilietę prie geliu pateptos vietos pacientai turi kruopščiai nusiplauti rankas ir vengti atsitiktinio gelio patekimo į akis nuo rankų ar gydytos srities. Jei netyčia patektų į akis, akys nedelsiant turi būti gausiai plaunamos vandeniu, ir pacientas turi kuo greičiau kreiptis į gydytoją. Netyčia įvykus sąlyčiui su Picato, gali pasireikšti tokie sutrikimai kaip akių skausmas, akių vokų ar periorbitalinė edema (žr. 4.8 skyrių).

#### Prarijus

Picato negalima praryti. Jei netyčia praryjama, pacientas turi gerti daug vandens ir kreiptis į gydytojus.

#### Bendras įspėjimas

Nepatartina vartoti Picato tol, kol oda nėra sugijusi po ankstesnio gydymo bet koku kitu vaistiniu preparatu ar po operacijos. Picato negalima tepti ant atvirų žaizdų ar pažeistos odos. Picato negalima vartoti prie akių, vidinėje šnervių pusėje, ausų viduje ar ant lūpų.

#### Vietinės odos reakcijos

Tikėtina, kad po Picato tepimo pasireikš vietinės odos reakcijos, pvz., eritema, lupimasis / pleiskanojimas ir sustorėjimas (žr. 4.8 skyrių). Vietinės odos reakcijos yra trumpalaikės ir dažniausiai pasireiškia per 1 dieną nuo gydymo pradžios, o intensyviausios būna iki 1 savaitės po gydymo pabaigos. Vietinės odos reakcijos paprastai praeina per 2 savaites nuo gydymo pradžios, kai gydomas

veidas arba galvos oda, ir per 4 savaites nuo gydymo pradžios, kai gydomas liemuo arba galūnės. Gydymo veiksmingumo adekvačiai nustatyti negalima, kol nepraeina vietinės odos reakcijos.

#### Saulės poveikis

Buvo atlikti tyrimai, kurie įvertino UV spindulių poveikį odai po vieno ir kelių 100 µg/g ingenolio mebutato gelio tepimų. Nenustatyta, kad ingenolio mebutato gelis gali turėti fototoksinio ar fotoalerginio poveikio. Tačiau dėl ligos pobūdžio patartina vengti ar apriboti ilgalaikį buvimą saulėje (įskaitant saulės šviesos lempas bei soliariumus).

#### Keratoakantoma, bazalinių ląstelių karcinoma, Boweno liga ir suragėjusių ląstelių karcinoma

Per po registracijos vykdytus klinikinius tyrimus gauta pranešimų apie keratoakantomos, bazalinių ląstelių karcinomos, Boweno ligos ir suragėjusių ląstelių karcinomos atvejus gydomoje srityje. Ji pasireiškė nuo ingenolio mebutato gelio vartojimo praėjus nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių (žr. 5.1 skyrių) ir pasireiškusių preparatą pradėjus tiekti į rinką. Ingenolį mebutatą pacientai, sirgę odos piktybiniais navikais, turi vartoti laikydamiesi atsargos priemonių. Sveikatos priežiūros specialistai turi patarti pacientams stebėti, ar gydomoje srityje neatsiranda kokių nors pažeidimų, ir, jei jų atsirastų, nedelsiant konsultuotis su gydytoju.

#### Aktinės keratozės gydymas

Kai yra pakitimų, kliniškai nebūdingų aktinei keratozei ar panašių į piktybinius, turi būti atliekama biopsija tam, kad būtų galima nuspręsti dėl tinkamo gydymo.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta. Sąveikos su sistemškai absorbuojamais vaistiniais preparatais yra laikomos mažai tikėtinomis, nes Picato nėra absorbuojamas sistemškai.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie ingenolio mebutato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Rizika žmonėms, kurių oda gydoma ingenolio mebutatu, yra mažai tikėtina, nes Picato nėra absorbuojamas sistemškai. Picato nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

#### Žindymas

Poveikio žindomiems naujagimiams/kūdikiams nesitikima, kadangi Picato nėra absorbuojamas sistemškai. Žindanti mama turi būti įspėta, kad turi būti vengiama fizinio kontakto tarp naujagimio/kūdikio ir gydomos vietos 6 valandas po Picato tepimo.

#### Vaisingumas

Vaisingumo tyrimai vartojant ingenolio mebutatą dar nebuvo atlikti.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Picato gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo profilio santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra vietinės odos reakcijos, įskaitant eritemą, lupimąsi/pleiskanojimą, sustorėjimą, patinimą, vezikuliaciją/pūlinėlių susidarymą ir eroziją/išopėjimą ingenolio mebutato gelio vartojimo vietoje, žr. 1 MedDRA terminų lentelę. Po tepimo ingenolio mebutatu, dauguma pacientų (>95 %) patyrė vieną ar daugiau vietinių odos reakcijų. Buvo pranešta apie tepimo vietoje atsiradusią infekciją, gydant veidą ir galvos odą.

#### Duomenų lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

1 lentelėje pateikiami 499 pacientų, sergančių aktinine keratoze, duomenys, kuriems buvo duodama 150 µg/g arba 500 µg/g Picato keturiuose placebo kontroliuojamuose 3 fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose iš viso dalyvavo 1 002 pacientai, ir pranešimai, gauti preparatą pradėjus tiekti į rinką. Pacientams buvo taikomas 150 µg/g arba 500 µg/g koncentracijos Picato arba placebo gydymas (25 cm<sup>2</sup> plote) kartą per parą, atitinkamai 3 ar 2 dienas paeiliui.

Lentelėje toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir anatomicinę vietą.

Dažnumas apibrėžiamas pagal tokį susitarimą:

Labai dažni (≥1/10); dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000); labai reti (<1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnumo grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA organų sistemos klases</b>		
	<b>Dažnumas</b>	
<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Veidas ir galvos oda</b>	<b>Liemuo ir galūnės</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>		
Pūlinėliai vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Vartojimo vietos infekcija	Dažni	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>		
Padidėjęs jautrumas (įskaitant angioedemą)	Nedažni	Nedažni
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>		
Galvos skausmas	Dažni	
<b>Akių sutrikimai*</b>		
Akių voko edema	Dažni	
Periorbitalinė edema	Dažni	
Cheminis konjunktyvitas, ragenos nudegimas**	Nedažni	Nedažni
Akių skausmas	Nedažni	
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		
Erozija vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Pūslelės vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Patinimas vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Eksfoliacija vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Šašai vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Eritema vartojimo vietoje	Labai dažni	Labai dažni
Skausmas vartojimo vietoje***	Labai dažni	Dažni
Niežėjimas vartojimo vietoje	Dažni	Dažni
Dirginimas vartojimo vietoje	Dažni	Dažni
Išskyros vartojimo vietoje	Nedažni	
Parestezija vartojimo vietoje	Nedažni	Nedažni
Opos vartojimo vietoje	Nedažni	Nedažni



Pigmentacijos pokyčiai vartojimo vietoje	Nedažni	Nedažni
Šiluma vartojimo vietoje		Nedažni
Rando susidarymas vartojimo vietoje	Reti	Reti

\*: Patinimas vartojimo vietoje ant veido ar galvos odos gali išplisti į akių sritį.

\*\* : Atsitiktinis poveikis akims: preparatą pradėjus tiekti į rinką buvo gauta pranešimų apie cheminio konjunktyvito ir ragenos nudegimų atvejus, atsiradusius po preparato atsitiktinio poveikio akims (apie apsaugą nuo poveikio akims žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

\*\*\*: Įskaitant deginimą vartojimo vietoje.

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Vietinės odos reakcijos pasireiškė >1 % dažniu abejose vietose, ant veido/galvos odos ir liemens/galūnių atitinkamai: pateptos vietos eritema (94 % ir 92 %), pateptos vietos eksfoliacija (85 % ir 90 %), pateptos vietos nušašimu (80 % ir 74 %), pateptos vietos tinimu (79 % ir 64 %), pūslelėmis pateptoje vietoje (13 % ir 20 %), pateptos vietos pustulėmis (43 % ir 23 %) ir pateptos vietos išopėjimu (31 % ir 25 %).

Stipri vietinė odos reakcija pasireiškė 29 % ant veido ir galvos odos, ir 17 % ant liemens ir galūnių. Dažnis stiprios vietinės odos reakcijos, kurios pasireiškė >1 % dažniu abejose vietose, ant veido/galvos odos ir liemens/galūnių, yra atitinkamai: pateptos vietos eritema (24 % ir 15 %), pateptos vietos eksfoliacija (9 % ir 8 %), pateptos vietos nušašimu (6 % ir 4 %), pateptos vietos tinimu (5 % ir 3 %) ir pateptos vietos pustulėmis (5 % ir 1 %).

#### Ilgalaikis stebėjimas

Iš viso 198 pacientai, kuriems aktinė keratozė 57 dieną buvo visiškai išnykusi (184 gydyti Picato ir 14 gydyti placebo), buvo papildomai stebimi 12 mėnesių. Kitame tyrime 329 pacientams iš pradžių taikyta veido ir (arba) galvos odos krioterapija. Praėjus trims savaitėms, jie buvo atsitiktine tvarka padalyti į dvi grupes ir 3 dienas ta pati sritis gydyta 150 µg/g Picato doze (n=158) arba placebo (n=150). 149 pacientai iš Picato gydytos grupės ir 140 pacientų iš placebo gydytos grupės stebėti 12 mėnesių. Vėliau buvo atliktas tyrimas, kurio metu 450 pacientų gydyti 150 µg/g Picato doze. Paskui iš jų atsitiktine tvarka atrinkti 134 pacientai, kuriems skirtas antrasis gydymo 150 µg/g Picato doze kursas. Jie stebėti iki 12 mėnesių po pirmojo gydymo kurso. Šie rezultatai nepakeitė Picato saugumo profilio (žr. 5.1 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Picato perdozavimas gali sukelti vietinių odos reakcijų pagausėjimą. Perdozavimas valdomas gydant klinikinius simptomus.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antibiotikai ir chemoterapiniai preparatai dermatologiniam vartojimui, kiti chemoterapiniai preparatai, ATC kodas – D06BX02.

#### Veikimo mechanizmas

Ingenolio mebutato veikimo mechanizmas gydant aktinę keratozę dar nėra visiškai tiksliai apibūdintas. *In vivo* ir *in vitro* modeliai parodė dvigubą ingenolio mebutato veikimo mechanizmą: 1) vietinio pažeisto audinio ląstelių mirties indukciją ir 2) uždegiminės reakcijos, kuriai būdinga vietinė uždegiminė reakcija skatinančių citokinų bei chemokininų gamyba ir imunokompetentinių ląstelių infiltravimas, skatinimą.

#### Farmakodinaminis poveikis

Tiriant ingenolio mebutato biologinį poveikį, dviejų klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad vietinis vartojimas sukėlė epiderminę nekrozę ir stiprią gydytos odos uždegiminę reakciją epidermyje ir išoriniame dermio sluoksnyje, dominuojamą T ląstelių, neutrofilų ir makrofagų infiltracijos. Dermio nekrozė buvo matoma retai.

Gydomos vietos odos biopsijos genų ekspresijos profiliai rodo uždegiminę reakciją ir reakciją į sužeidimą, kas sutampa su histologiniais vertinimais.

Neinvazinis gydytos odos tyrimas atspindžio mikroskopija parodė, kad ingenolio mebutato sukelti pokyčiai odoje yra grįžtamieji, beveik su pilna visų 57 dieną po gydymo išmatuotų parametru normalizacija, ką taip pat įrodo klinikiniai tyrimų su gyvūnais duomenys.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis Picato 150 µg/g, tepamo ant veido ir galvos odos 3 dienas iš eilės, veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas dviejuose dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 547 suaugę pacientai. Taip pat Picato 500 µg/g, tepamo ant liemens ir galūnių 2 dienas iš eilės, veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas dviejuose dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 458 suaugę pacientai. Pacientai dalyvavo 8 savaites trukusiame stebėjimo laikotarpio tyrime, kai jiems sugrįžus buvo atliekami klinikiniai stebėjimai ir tikrinamas saugumas. Veiksmingumas, matuotas kaip visiško ir dalinio išnykimo rodiklis ir vidutinis procentinis sumažėjimas, buvo įvertintas 57 dieną (žr. 2 lentelę).

Pacientai turėjo nuo 4 iki 8 kliniškai tipišku, matomu, pavienių, nehiperkeratozinių, nehipertrofinių aktinės keratozės pažeidimų besiribojančioje 25 cm<sup>2</sup> veido ar galvos odos, liemens ar galūnių gydymo vietoje. Kiekvieną suplanuotą dozavimo dieną gelis buvo tepamas ant visos gydomos vietos. Reikalavimų vykdymo rodiklis buvo aukštas, 98 % pacientų pabaigė šiuos klinikinius tyrimus. Klinikinio tyrimo pacientų amžius buvo nuo 34 iki 89 metų (vidurkis 64 ir 66 metai atitinkamai dvejose klinikinio preparato stiprumo grupėse) ir 94 % turėjo I, II arba III odos tipą pagal Fitzpatricko skalę.

57 dieną pacientų, gydytų Picato, visiško ir dalinio išnykimo rodiklis buvo didesnis nei pacientų, gydytų placebo geliu ( $p < 0,001$ ). Vidutinis procentinis aktinės keratozės pažeistos odos sumažėjimas buvo didesnis grupėje, gydomoje ingenolio mebutatu, lyginant su placebo grupe (žr. 2 lentelę).

**2 lentelė. Tiriamųjų visiško ar dalinio medianos išnykimo ir procentinio (%) pakitimų sumažėjimo aktyvinės keratozės atveju rodikliai**

	Veidas ir galvos oda		Liemuo ir galūnės	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Placebas (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Placebas (n=232)
Visiško išnykimo rodiklis <sup>a</sup>	42,2 % <sup>d</sup>	3,7 %	34,1 % <sup>d</sup>	4,7 %
Dalinio išnykimo rodiklis <sup>b</sup> (≥75 %)	63,9 % <sup>d</sup>	7,4 %	49,1 % <sup>d</sup>	6,9 %
Vidutinis % sumažėjimas <sup>c</sup>	83 %	0 %	75 %	0 %

<sup>a</sup> Visiško išnykimo rodiklis buvo apibrėžtas, kaip pacientų dalis be jokių (nulis) kliniškai matomų aktyvinės keratozės pažeidimų gydomoje vietoje.

<sup>b</sup> Dalinio išnykimo rodiklis buvo apibrėžtas, kaip pacientų procentas, kuriems 75 % ar daugiau *pradinių* aktyvinės keratozės pažeidimų išnyko.

<sup>c</sup> Vidutinis procentinis (%) aktyvinės keratozės pažeidimų sumažėjimas - lyginant su *pradiniais*.

<sup>d</sup> p<0,001; lyginant su placebo pagal logistinę gydymo regresiją, tyrimą ir anatomicinę vietą.

Veiksmingumo lygis tarp individualių anatomicinių vietų skyrėsi. Kiekvienoje vietoje pilno ir dalinio klirenso rodikliai buvo aukštesni grupėje, gydytoje ingenolio mebutatu, lyginant su ta, kuri gavo placebo (žr. 3 ir 4 lenteles).

**3 lentelė. Skaičius ir procentas (95 % CI) tiriamųjų, pasiekusių pilną ir dalinį klirensą 57 dieną pagal anatomicinę veido ir galvos odos vietą**

	Pilnas klirensas		Dalinis klirensas (≥ 75 %)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Placebas (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Placebas (n=270)
Veidas	104/220 47 % (41-54 %)	9/220 4 % (2-8 %)	157/220 71 % (65-77 %)	18/220 8 % (5-13 %)
Galvos oda	13/57 23 % (13-36 %)	1/50 2 % (0-11 %)	20/57 35 % (23-49 %)	2/50 4 % (1-14 %)

**4 lentelė. Skaičius ir procentas (95 % CI) tiriamųjų, pasiekusių pilną ir dalinį klirensą 57 dieną pagal anatomicinę liemens ir galūnių vietą**

	Pilnas klirensas		Dalinis klirensas (≥ 75 %)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	Placebas (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Placebas (n=232)
Rankos	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Delnų išorinė pusė	10/54 19 % (9-31 %)	0/56 0 % (0-6 %)	16/54 30 % (18-44 %)	1/56 2 % (0-10 %)
Krūtinė	11/14 79 % (49-95 %)	2/11 18 % (2-52 %)	12/14 86 % (57-98 %)	2/11 18 % (2-52 %)
Kita <sup>a</sup>	7/16 44 % (20-70 %)	2/16 13 % (2-38 %)	8/16 50 % (25-75 %)	2/16 13 % (2-38 %)

<sup>a</sup> Kita, įskaitant petį, nugarą, koją.

3 dienų Picato 150 µg/g arba 2 dienų Picato 500 µg/g gydymo saugumas buvo įvertintas iki 57 dienos ir buvo pastebėta, kad dauguma nepageidaujamų reakcijų ir vietinės odos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo nestiprios arba vidutinio intensyvumo ir visos išnyko be pasekmių.

Statistiškai reikšmingi pacientų praneštų rezultatų skirtumai buvo pastebėti naudai tų, kurie gavo Picato, lyginant su tais, kurie gavo placebo gelį. Didesni vidutiniai pacientų bendro pasitenkinimo rodikliai, parodantys aukštesnį bendrą pasitenkinimo lygį, buvo pastebėti ingenolio mebutato grupėse lyginant su placebo grupėmis ( $p < 0,001$ ), kaip nustatyta pasitenkinimo gydymu medikamentu klausimynu (PGMK).

#### *Ilgalaikis veiksmingumas*

Trys numatyti stebimieji ilgalaikiai 1 metus trunkantys tolesnio stebėjimo tyrimai buvo atlikti siekiant įvertinti ilgalaikį veiksmingumą prieš aktinės keratozės atsinaujinimą gydytoje srityje ir pacientų, gydytų Picato, saugumą. Viename tyrime dalyvavo pacientai 3 dienas gydyti 150 µg/g Picato veido ar galvos odos srityse ir dviejuose tyrimuose dalyvavo pacientai 2 dienas gydyti 500 µg/g Picato liemens arba galūnių srityse. Tik tie pacientai, kuriems aktinė keratozė gydytoje vietoje visiškai išnyko 3 fazės pabaigoje (57 dieną), turėjo teisę būti toliau stebimi ilgą laiką. Pacientai buvo stebimi kas 3 mėnesius 12 mėnesių (žr. 5 lentelę).

<b>5 lentelė. Aktinės keratozės atsinaujinimo laipsnis</b>		
	<b>Picato 150 µg/g gelis Veidas ir galvos oda (n=108)</b>	<b>Picato 500 µg/g gelis Liemuo ir galūnės (n=76<sup>c</sup>)</b>
Atsinaujinimo rodiklis 12 mėnesių KM apskaičiavimas (95 % CI) <sup>a</sup>	53,9 % (44,6-63,7)	56,0 % (45,1-67,6)
Pažeidimų atsinaujinimo rodiklis <sup>b</sup> 12 mėnesių Vidurkis (SD)	12,9 % (19,1)	13,2 % (23,0)
<sup>a</sup> Atsinaujinimo rodiklis yra Kaplan-Meier (KM) įvertis, išreikštas procentu (95 % CI) pasirinktą klinikinio tyrimo vizito dieną. Atsinaujinimas buvo apibrėžtas kaip bet koks identifikuotas aktinės keratozės pažeidimas anksčiau gydytoje vietoje pacientams, kuriems aktinės keratozės pažeidimai buvo visiškai išnykę 57 dieną ankstesniuose 3 fazės klinikinuose tyrimuose. <sup>b</sup> Pažeidimų atsinaujinimo rodiklis kiekvienam pacientui apibrėžtas kaip aktinės keratozės pažeidimų skaičiaus po 12 mėnesių ir <i>pradinio</i> pažeidimų skaičiaus ankstesniuose 3 fazės klinikinuose tyrimuose santykis. <sup>c</sup> Iš tų 38 tiriamieji buvo anksčiau gydomi placebo kontroliuojamame 3 fazės klinikiname tyrime, o 38 tiriamieji anksčiau buvo gydomi nekontroliuojamame 3 fazės klinikiname tyrime.		

#### *Progresavimo į suragėjusių ląstelių karcinomą rizika*

Aktinės keratozės klinikinuose tyrimuose, atliktuose su ingenolio mebutato geliu, tyrimo pabaigoje (57 dieną) suragėjusių ląstelių karcinomos (SLK) rodiklis gydymo vietoje buvo panašus ir pacientų, kurie buvo gydomi ingenolio mebutato geliu (0,3 %, 3 iš 1 165 pacientų), ir placebo gydytų pacientų (0,3 %, 2 iš 632 pacientų).

SLK gydomoje vietoje nebuvo užregistruota nei vienam pacientui (0 iš 184 pacientų, anksčiau gydytų ingenolio mebutato geliu) trijuose iš anksto numatytuose tiriamuosiuose ilgalaikiuose 1 metus trunkančiuose stebėjimo tyrimuose.

#### *Patirtis skiriant ne vieną gydymo kursą*

Buvo atliktas dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu 450 pacientų su 4–8 AK pažeidimais 25 cm<sup>2</sup> gydomame veido arba galvos odos plote skirtas vienas arba du gydymo 150 µg/g Picato doze kursai. Pacientai, kuriems po pirmojo 8 savaites trukusio gydymo kurso gydomame plote esantys AK pažeidimai išnyko nevisiškai, buvo atsitiktine tvarka padalyti į dvi grupes, iš kurių vienai skirtas antrasis gydymo kursas Picato, o kitai – placebo. Pacientai, kuriems AK pažeidimai visiškai išnyko po pirmojo gydymo kurso, apžiūrėti 26 ir 44 savaitėmis; antrasis gydymo kursas skirtas tiems iš jų, kuriems AK pažeidimai gydomoje srityje pasikartojo. Visų pacientų atveju gydymo

veiksmingumas vertintas praėjus 8 savaitėms po atsitiktinės atrankos. Po atviro pirmojo gydymo kurso pasiektas 62 % visiško išnykimo rodiklis (277/450). Atsitiktinės imties aklo antrojo gydymo kurso rezultatai pateikti 6 lentelėje.

<b>6 lentelė. Visiškas pažeidimų išnykimas<sup>a</sup> gydomoje srityje praėjus 8 savaitėms po atsitiktinės atrankos ir po 12 mėnesių</b>				
	<b>Sunkiai paveikiami pažeidimai<sup>c</sup></b>		<b>Pasikartoję pažeidimai<sup>d</sup></b>	
	<b>150 µg/g Picato gelio (n=92)</b>	<b>Placebas (n=49)</b>	<b>150 µg/g Picato gelio (n=42)</b>	<b>Placebas (n=20)</b>
8 savaitės po atsitiktinės atrankos	47 % (43) (p = 0,001 <sup>b</sup> )	18 % (9)	60 % (25) (p = 0,013 <sup>b</sup> )	25 % (5)
12 mėnesių	18 % (17) (p = 0,016 <sup>b</sup> )	4 % (2)	31 % (13) (p = 0,10 <sup>b</sup> )	15 % (3)

<sup>a</sup> Visiško išnykimo rodiklis apibrėžiamas kaip dalis pacientų be jokių (nulis) kliniškai matomų aktyvios keratozės pažeidimų gydomoje srityje.  
<sup>b</sup> Cochran-Mantel-Haenszel testas 150 µg/g Picato gelio dozės poveikiui, palyginti su placebo, įvertinti pritaikytas pagal anominę sritį (veidas ir (arba) galvos oda) ir šalį.  
<sup>c</sup> Pacientai, kuriems po pirmojo gydymo kurso gydomoje srityje esantys AK pažeidimai išnyko nevisiškai.  
<sup>d</sup> Pacientai, kuriems po pirmojo gydymo kurso visi gydomoje srityje esantys AK pažeidimai visiškai išnyko, bet kuriems 26 arba 44 savaitę AK pažeidimai šioje srityje pasikartojė.

#### *Veido ir galvos odos aktyvioji keratozė, nuoseklus vartojimas po krioterapijos*

Atliktas dviejų grupių tyrimas, kurio metu 329 suaugę pacientai, sergantys veido arba galvos odos AK, buvo atsitiktine tvarka padalyti į dvi grupes, iš kurių vienoje visi matomi pažeidimai atitinkamoje srityje 3 savaites gydyti 150 µg/g Picato gelio doze, o kitoje – placebo. Tyrime dalyvavo pacientai su 4–8 kliniškai tipiniais, matomais, pavieniais nehipertrofiniais ir nehiperkeratoziniais AK pažeidimais, išsidėsčiusiais 25 cm<sup>2</sup> gydomame plote.

Praėjus vienuolikai savaitių nuo gydymo pradžios, t. y. praėjus 8 savaitėms nuo gydymo Picato geliu arba placebo pradžios, Picato geliu gydytų pacientų grupėje pasiektas 61 % visiško pažeidimų išnykimo rodiklis, o placebo gydytų pacientų grupėje – 49 % visiško išnykimo rodiklis. Praėjus 12 mėnesių, visiško išnykimo rodiklis šiose grupėse buvo, atitinkamai, 31 % ir 19 %. AK pažeidimų skaičius Picato geliu gydytoje grupėje sumažėjo 83 % praėjus 11 savaitių ir 57 % praėjus 12 mėnesių, o placebo gydytoje grupėje jis sumažėjo 78 % praėjus 11 savaitių ir 42 % praėjus 12 mėnesių. AK pažeidimų skaičiaus vidurkis Picato geliu gydytoje grupėje buvo 5,7 gydymo pradžioje, 0,8 praėjus 11 savaitių ir 0,9 praėjus 12 mėnesių; placebo gydytoje grupėje jis tais pačiais laiko momentais buvo, atitinkamai, 5,8, 1,0 ir 1,2.

Šio tyrimo saugumo rezultatai yra palyginami su taikomo monoterapijai 150 µg/g Picato gelio saugumo profiliu.

#### *Patirtis gydant didesnę plotą*

Dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime siekiant įvertinti sisteminį poveikį Picato 500 µg/g buvo tepamas ant 100 cm<sup>2</sup> besiribojančios gydomos vietos iš 4 tūbelių 2 dienas iš eilės. Rezultatai neparodė jokios sisteminės absorbcijos.

Picato 500 µg/g, tepamas ant besiribojančios 100 cm<sup>2</sup> gydomos vietos liemens ir galūnių srityje, buvo gerai toleruojamas.

Dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame pacientų, turinčių AK pažeidimų liemens ir galūnių srityje, tyrime tiriamojo preparato su ingenolio mebutatu geliu 600 µg/g kartą per parą buvo tepamas 2, 3 arba 4 dienas 250 cm<sup>2</sup> odos plotas. Į tyrimą įtraukta didelė grupė pacientų, kurių pažeidimai dėl saulės poveikio sunkūs. 12 iš 163 tiriamųjų, gydytų tiriamuoju preparatu su ingenolio mebutatu, pranešė apie 16 odos vėžio gydomoje srityje atvejų (1 SLK, 1 Bovenos ligos ir 14 keratoakantomos atvejų po centralizuotos patologijos apžvalgos), palyginti su 0 iš 61 tiriamojo placebo grupėje.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Picato tyrimų su visais aktyvine keratoze sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### Senyvo amžiaus žmonių populiacija

Iš 1 165 pacientų, gydytų Picato aktyvinės keratozės klinikinio tyrimo metu, vartojant ingenolio mebutato gelį, 656 pacientai (56 %) buvo 65 metų ir vyresni, o 241 pacientai (21 %) buvo 75 metų ir vyresni. Tarp jaunesnių ir vyresnių pacientų nebuvo pastebėta didelių saugumo ar veiksmingumo skirtumų.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Ingenolio mebutato ir jo metabolitų sisteminis farmakokinetinis profilis žmonėms nebuvo apibrėžtas, nes nėra kiekybiškai nustatomų duomenų apie koncentraciją kraujyje pavartojus ant odos.

### Absorbcija

Nebuvo pastebėta sisteminės absorbcijos, esant apatinei nustatymo ribai (0,1 ng/mL) arba ją viršijus, kai Picato 500 µg/g buvo tepamas aktyvine keratoze sergantiems pacientams iš 4 tubelių ant nugarinės dilbio pusės 100 cm<sup>2</sup> plote kartą per parą 2 dienas iš eilės.

*In vitro* tyrimo rezultatai parodo, kad ingenolio mebutatas neslopina ir neindukuoja žmogaus citochromo P450 izoformų.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ikiklinikiniai saugumo tyrimai rodo, kad odos tepimas ingenolio mebutato geliu yra gerai toleruojamas ir pagydomas bet koks odos sudirginimas; galimas odos sudirginimas ir nereikšmingas sisteminis toksiškumas vartojant rekomenduojamomis sąlygomis.

Ingenolio mebutatas neturėjo poveikio žiurkių vaisiaus vystymuisi vartojant į veną iki 5 µg/kg/per parą (30 µg/m<sup>2</sup>/per parą). Triušiams nepastebėta jokių didesnių sutrikimų. Buvo pastebėta nedidelių veislinių patelių vaisiaus sutrikimų ar nukrypimų gydant 1 µg/kg dozėmis per parą (12 µg/m<sup>2</sup>/per parą).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Izopropilo alkoholis  
Hidroksietilceliuliozė  
Citrinų rūgštis monohidratas  
Natrio citratas  
Benzilo alkoholis  
Išgrynintas vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C)

Po pirmojo atidarymo tūbelės turi būti išmetamos.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Vienadozės laminuotos tūbelės, iš vidaus dengtos didelio tankio polietileno (DTPE) sluoksniu ir aliuminio apsauginiu sluoksniu. Dangteliai pagaminti iš DTPE.

Picato 500 µg/g gelis yra tiekiamas į rinką kartono dėžutėje, kurioje yra 2 tūbelės, kiekvienoje jų yra 0,47 g gelio.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/796/002

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2012 m. lapkričio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. liepos 13 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI



## A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄ

Receptinis vaistinis preparatas.

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis saugumo tyrimas: siekdamas toliau tirti gydomosios srities odos piktybinių navikų, ypač suragėjusių ląstelių karcinomos, dažnumą, registruotojas turėtų atlikti atsitiktinės imties, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą pacientų, kurie buvo gydyti ingenolio mebutatu, tyrimą, su ne trumpesniu kaip 18 mėnesių stebėjimo laikotarpiu, ir pateikti tyrimo duomenis. Tyrimas turėtų būti grindžiamas sutartu protokolu.  Galutinė tyrimo ataskaita turi būti pateikta:	2024 m. gruodžio 31 d.
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas: siekdamas iširti odos piktybinių navikų (suragėjusių ląstelių karcinomos, Bovenų ligos, bazalinių ląstelių karcinomos, keratoakantomos, piktybinės melanomos) dažnį tarp pacientų, sergančių aktyvine keratoze ir gydytų ingenolio mebutatu, registruotojas turėtų atlikti kohortinį tyrimą, kuriame ingenolio mebutatu gydyti	

<p>pacientai būtų palyginti su pacientais, kurie nuo aktinės keratozės buvo gydomi kitomis priemonėmis, ir pateikti kohortinio tyrimo duomenis.</p> <p>Galutinė tyrimo ataskaita turi būti pateikta:</p>	<p>2020 m. gruodžio 31 d.</p>
--	---------------------------------------

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

**A. ŽENKLINIMAS**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

150 mikrogramų/g GELIO DĖŽUTĖ

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Picato 150 mikrogramų/g gelis  
Ingenoli mebutas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename grame gelio yra 150 mikrogramų ingenolio mebutato. Kiekvienoje tūbelėje (0,47 g gelio) yra 70 mikrogramų ingenolio mebutato.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Izopropilo alkoholis  
Hidroksietilceliuliozė  
Citrinų rūgštis monohidratas  
Natrio citratas  
Benzilo alkoholis  
Išgrynintas vanduo

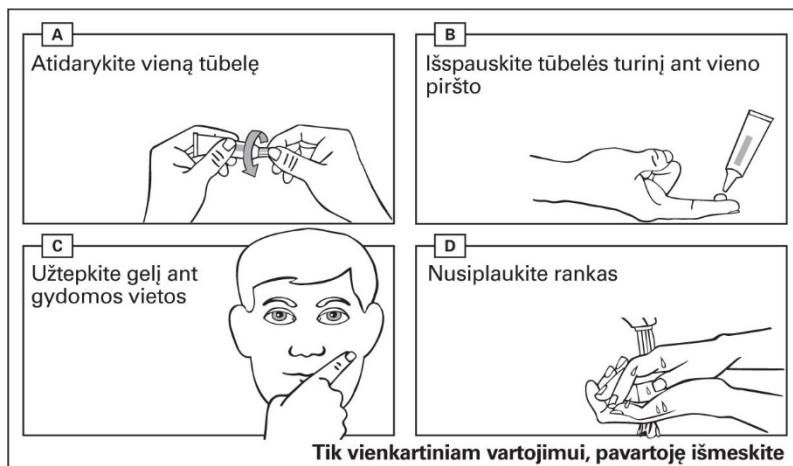
### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

gelis  
3 tūbelės

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti ant odos

*Bus išspausdinta ant vidinės dėžutės dangtelio pusės:*



**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/796/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Picato 150 µg/g

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris}

SN: {numeris}

NN: {numeris}

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

500 mikrogramų/g GELIO DĖŽUTĖ

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Picato 500 mikrogramų/g gelis  
Ingenoli mebutas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename grame gelio yra 500 mikrogramų ingenolio mebutato. Kiekvienoje tūbelėje (0,47 g gelio) yra 235 mikrogramai ingenolio mebutato.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Izopropilo alkoholis  
Hidroksietilceliuliozė  
Citrinų rūgštis monohidratas  
Natrio citratas  
Benzilo alkoholis  
Išgrynintas vanduo

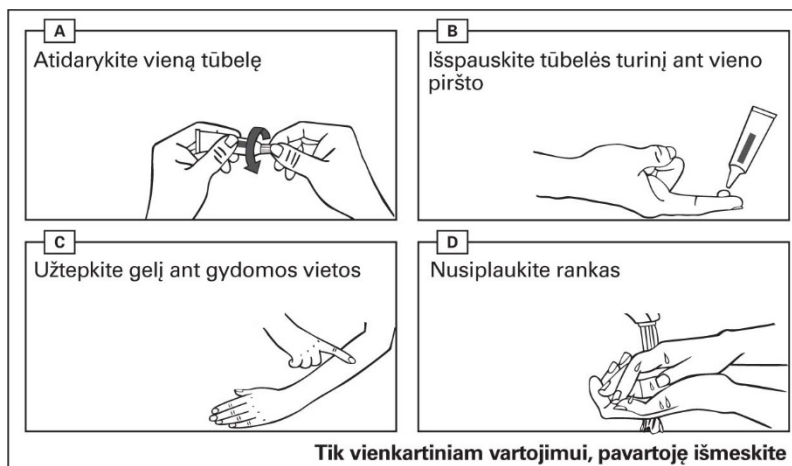
### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

gelis  
2 tūbelės

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti ant odos

*Bus išspausdinta ant vidinės dėžutės dangtelio pusės:*





**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/796/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Picato 500 µg/g

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: {numeris}

SN: {numeris}

NN: {numeris}

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**150 µg/g GELIO TŪBELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Picato 150 µg/g gelis  
Ingenoli mebutas  
Vartoti ant odos

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,47 g

**6. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**500 µg/g GELIO TŪBELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Picato 500 µg/g gelis  
Ingenoli mebutas  
Vartoti ant odos

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

0,47 g

**6. KITA**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

Nebereģistruotas vaistinis preparatas

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### **Picato 150 mikrogramų/g gelis** Ingenolio mebutatas (ingenoli mebutas)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Picato ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Picato
3. Kaip vartoti Picato
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Picato
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Picato ir kam jis vartojamas**

Picato veiklioji medžiaga yra ingenolio mebutatas.

Šis vaistas yra skirtas vietiniam (ant odos) vartojimui gydant suaugusiuosius nuo aktininės keratozės, dar vadinamos spinduline keratoze. Aktininės keratozės pažeidimai – tai šiurkščios odos vietos, būdingos žmonėms, kurie gavo per didelę saulės spindulių dozę per visą savo gyvenimą. Picato 150 mikrogramų/g gelis yra vartojamas gydyti aktininę keratozę ant veido ir galvos odos.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Picato**

##### **Picato vartoti negalima**

- jeigu yra alergija ingenolio mebutatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Picato.

- Pasirūpinkite, kad Picato nepatektų į akis. Užtepę gelio kruopščiai nusiplaukite rankas. Jeigu palietėte vietą, ant kurios užtepėte gelio, dar kartą nusiplaukite rankas. Pasistenkite, kad gelio nuo tos vietos, kur jis buvo užteptas, nepatektų į akis. Netyčia patekus, pašalinkite gelį gausiai plaudami vandeniu ir kuo greičiau ieškokite medicininės pagalbos.
- Nenurykite šio vaisto. Jei netyčia nurysite šio vaisto, gerkite daug vandens ir ieškokite medicininės pagalbos.
- Prieš vartodami šį vaistą įsitikinkite, kad jūsų oda sugijo po ankstesnių gydymų ar po operacijos. Netepkite Picato ant atvirų žaizdų ar pažeistos odos.
- Nenurykite šio vaisto, netepkite juo ploto aplink akis, šnervių vidinės pusės, ausies vidaus ar lūpų.
- Venkite saulės, kiek įmanoma (taip pat venkite saulės šviesos lempų bei soliariumų).

- Stebėkite, ar gydomoje srityje neatsiranda naujų žvynais padengtų raudonų dėmių, atvirų opų, iškilų ar karpinių ataugų. Jei jų atsiranda, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas yra skirtas gydyti vieną 25 cm<sup>2</sup> plotą tris dienas.
- Netepkite daugiau gelio nei nurodė gydytojas.
- Po gydymo šiuo vaistu, gali pasireikšti tokios vietinės odos reakcijos kaip paraudimas ir tinimas (žr 4 skyrių). Kreipkitės į gydytoją, jei šios odos reakcijos bus stiprios.

### **Vaikams ir paaugliams**

Aktininė keratozė vaikams nepasireiškia, ir šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų.

### **Kiti vaistai ir Picato**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartojote Picato ar kitus panašius vaistus anksčiau, pasakykite apie tai gydytojui prieš pradėdami gydymą.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Venkite vartoti Picato, jei esate nėščia.

Jei žindote, venkite fizinio sąlyčio tarp kūdikio ir pateptos vietos 6 valandas po šio vaisto pavartojimo.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

## **3. Kaip vartoti Picato**

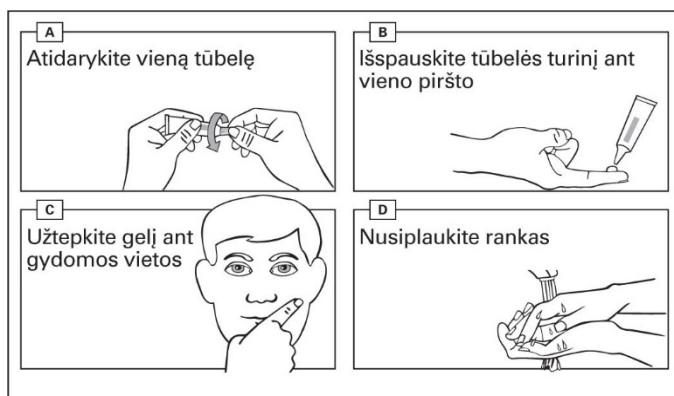
Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu buvo paskirtas dviejų skirtingų plotų gydymas dviem skirtingomis dozėmis, įsitinkite, kad paskirto stiprumo gelį tepate tinkamame plote. Netepkite 500 mikrogramų/g gelio ant veido ar galvos odos, nes tai gali sukelti stiprias vietines odos reakcijas.

- Aktininė keratozė ant veido ir galvos odos gydoma viena Picato 150 mikrogramų/g gelio tūbele (kurioje yra 70 mikrogramų ingenolio mebutato) vieną kartą per parą 3 dienas iš eilės.

### Kaip vartoti:

- Atidarykite naują tūbelę kiekvieną kartą, kai vartojate šį vaistą. Nuimkite dangtelį nuo tūbelės prieš pat vartojimą.
- Išspauskite gelio iš vienos tūbelės ant piršto galo.
- Užtepkite vienos tūbelės turinį ant vieno 25 cm<sup>2</sup> (pvz., 5 cm x 5 cm) ploto.
- Švelniai įtrinkite gelį į gydomą vietą.
- Leiskite vietai nudžiūti 15 minučių. Stenkitės neliesti gydomos vietos 6 valandas po vaistų tepimo.
- Pavartoję gelio, taip pat tarp tepimų, kai skirtingos sritys tepamos skirtingo stiprumo geliu, iš karto nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.
- Netepkite šio vaisto ką tik nusimaudę arba mažiau nei 2 valandas prieš miegą.
- Neplaukite gelio vartojimo vietų mažiausiai 6 valandas po patepimo.
- Nelieskite gydomos vietos patys ir neleiskite liesti kitiems žmonėms ar naminiams gyvūnams 6 valandas po gelio tepimo.
- Pasitėpę šiuo vaistu, netvarstykite gydomos vietos oro ar vandens nepraleidžiančiais tvarsčiais.
- Pilnas Picato poveikis gali būti įvertintas praėjus maždaug 8 savaitėms po gydymo.



### Jei Picato vartojate kaklui gydyti

Jei daugiau nei pusę gydomo ploto yra *viršutinėje* kaklo dalyje:

- vartokite Picato 150 mikrogramų/g gelį (veidui ir galvos odai).

Jei daugiau nei pusę gydomo ploto yra *apatinėje* kaklo dalyje:

- vartokite Picato 500 mikrogramų/g gelį (liemeniui bei galūnėms).

### Ką daryti pavartojus per didelę Picato dozę?

Vietą nuplaukite su muilu ir vandeniu. Jei pasireiškė sunkių odos reakcijų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Pamiršus pavartoti Picato

Prašome kreiptis į savo gydytoją arba vaistininką, jei pamiršote pavartoti Picato.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytojus, jei vartojant šį vaistą pasireiškia alerginė reakcija, įskaitant burnos, liežuvio arba gerklės patinimą. Šis šalutinis poveikis nedažnas.

Pavartojus šio vaisto, tikėtina, kad juo patepta oda paraus, pradėti lupis ir nušašti. Šie šalutiniai poveikiai dažniausiai pasireiškia per vieną dieną nuo vaisto pavartojimo. Šie šalutiniai poveikiai gali pablogėti iki savaitės po to, kai Jūs nustosite vartoti šį vaistą. Jie paprastai pagerės per 2 savaites nuo gydymo pradžios.

Gydomoje vietoje gali pasireikšti odos infekcija (buvo praneštas kaip šalutinis poveikis ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių, gydant veidą ir galvos odą).

Patinimas vartojimo vietoje yra labai dažnas (buvo pranešta, kad pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 žmonių). Patinimas vartojimo vietoje ant veido ar galvos odos gali išplisti į akių sritį.

Jei anksčiau minėtieji simptomai pasunkėtų po pirmos savaitės Jums nustojus vartoti šį vaistą, arba jei yra išskyrų arba pūlių, Jums gali būti infekcija ir turit kreiptis į savo gydytoją arba vaistininką.

### Dažniausiai pasitaikantis šalutinis poveikis gydant veidą ir galvos odą:

**Labai dažni šalutiniai poveikiai gydomoje vietoje, galintys pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- gali nusitrinti dalis Jūsų odos išorinio sluoksnio (erozija);
- pūslės (pūslelės, pūlinukai);
- lupimasis (eksfoliacija);



- šašai;
- paraudimas, sukeltas smulkių kraujagyslių išsiplėtimo (eritema);
- skausmas (įskaitant deginimą vartojimo vietoje).

**Dažniausiai pasitaikantis šalutinis poveikis gydant liemenį ir galūnes:**

**Labai dažni šalutiniai poveikiai gydomoje vietoje, galintys pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- gali nusitrinti dalis Jūsų odos išorinio sluoksnio (erozija);
- pūslės (pūslelės, pūlinukai);
- lupimasis (eksfoliacija);
- šašai;
- paraudimas, sukeltas smulkių kraujagyslių išsiplėtimo (eritema).

**Kitas galimas šalutinis poveikis gydant veidą ir galvos odą:**

**Dažni šalutiniai poveikiai gydomoje vietoje, galintys pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- niežulys (pruritus);
- sudirgimas.

Kitas šalutinis poveikis:

- patinimas aplink akį (periorbitalinė edema);
- akių vokų patinimas (edema);
- galvos skausmas.

**Nedažni šalutiniai poveikiai, galintys pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- dilgčiojimas ar tirpimas (parestezija);
- atviros opos;
- skystos išskyros (sekrecija);
- odos spalvos pokyčiai (pigmentacijos pokyčiai).

Kitas šalutinis poveikis:

- akių skausmas;
- po atsitiktinio patekimo į akį atsiradęs akies paviršiaus (ragenos, junginės) sužalojimas ar sudirginimas.

**Reti šalutiniai poveikiai, galintys pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1000 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- randai.

**Kiti galimi šalutiniai poveikiai, gydant liemenį ir galūnes:**

**Dažni šalutiniai poveikiai gydomoje vietoje, gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- niežulys (pruritus);
- sudirgimas;
- skausmas (įskaitant deginimą vartojimo vietoje).

**Nedažni šalutiniai poveikiai, gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- dilgčiojimas ar tirpimas (parestezija);
- atviros opos;
- odos spalvos pokyčiai (pigmentacijos pokyčiai);
- šiltumas.

Kitas šalutinis poveikis:

- po atsitiktinio patekimo į akį atsiradęs akies paviršiaus (ragenos, junginės) sužalojimas ar sudirginimas.

### **Reti šalutiniai poveikiai, galintys pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1000 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- randai.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Picato**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir tūbelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Tik vienkartiniam vartojimui. Pirmą kartą atidare nebevertokite tūbelių dar kartą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Picato sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra ingenolio mebutatas. Kiekviename grame gelio yra 150 mikrogramų ingenolio mebutato. Kiekvienoje tūbelėje (0,47 g gelio) yra 70 mikrogramų ingenolio mebutato.
- Pagalbinės medžiagos yra izopropilo alkoholis, hidroksietilceliuliozė, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, benzilo alkoholis, išgrynintas vanduo.

### **Picato išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Picato 150 mikrogramų/g gelis yra skaidrus ir bespalvis, kiekvienoje dėžutėje yra 3 tūbelės, o kiekvienoje jų yra 0,47 g gelio.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

**Česká republika**

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

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

LEO Pharma  
Tél: +33 1 3014 4000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

**Malta**

PHARMA-COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma Romania  
Tel: +40 213121963

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

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

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Picato 500 mikrogramų/g gelis Ingenolio mebutatas (ingenoli mebutas)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Picato ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Picato
3. Kaip vartoti Picato
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Picato
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Picato ir kam jis vartojamas

Picato veiklioji medžiaga yra ingenolio mebutatas.

Šis vaistas yra skirtas vietiniam (ant odos) vartojimui gydant suaugusiuosius nuo aktininės keratozės, dar vadinamos spinduline keratoze. Aktininės keratozės pažeidimai – tai šurkščios odos vietos, būdingos žmonėms, kurie gavo per didelę saulės spindulių dozę per visą savo gyvenimą. Picato 500 mikrogramų/g gelis yra vartojamas aktininei keratozei ant kūno, rankų, plaštakų ir kojų gydyti.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Picato

##### Picato vartoti negalima

- jeigu yra alergija ingenolio mebutatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Picato.

- Pasirūpinkite, kad Picato nepatektų į akis. Užtepę gelio kruopščiai nusiplaukite rankas. Jeigu palietėte vietą, ant kurios užtepėte gelio, dar kartą nusiplaukite rankas. Pasistenkite, kad gelio nuo tos vietos, kur jis buvo užteptas, nepatektų į akis. Netyčia patekus, pašalinkite gelį gausiai plaudami vandeniu ir kuo greičiau ieškokite medicininės pagalbos.
- Nenurykite šio vaisto. Jei netyčia nurysite šio vaisto, gerkite daug vandens ir ieškokite medicininės pagalbos.
- Prieš vartodami šį vaistą įsitikinkite, kad jūsų oda sugijo po ankstesnių gydymų ar po operacijos. Netepkite Picato ant atvirų žaizdų ar pažeistos odos.
- Nenurykite šio vaisto, netepkite juo ploto aplink akis, šnervių vidinės pusės, ausies vidaus ar lūpų.
- Venkite saulės, kiek įmanoma (taip pat venkite saulės šviesos lempų bei soliariumų).
- Stebėkite, ar gydymo srityje neatsiranda naujų žvynais padengtų raudonų dėmių, atvirų opų, iškilų ar karpinių ataugų. Jei jų atsiranda, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

- Šis vaistas yra skirtas gydyti vieną 25 cm<sup>2</sup> plotą dvi dienas.
- Netepkite daugiau gelio nei nurodė gydytojas.
- Po gydymo šiuo vaistu, gali pasireikšti tokios vietinės odos reakcijos kaip paraudimas ir tinimas (žr 4 skyrių). Kreipkitės į gydytoją, jei šios odos reakcijos bus stiprios.

### **Vaikams ir paaugliams**

Aktininė keratozė vaikams nepasireiškia, ir šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų.

### **Kiti vaistai ir Picato**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartojote Picato ar kitus panašius vaistus anksčiau, pasakykite apie tai gydytojui prieš pradėdami gydymą.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Venkite vartoti Picato, jei esate nėščia. Jei žindote, venkite fizinio sąlyčio tarp kūdikio ir pateptos vietos 6 valandas po šio vaisto pavartojimo.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

## **3. Kaip vartoti Picato**

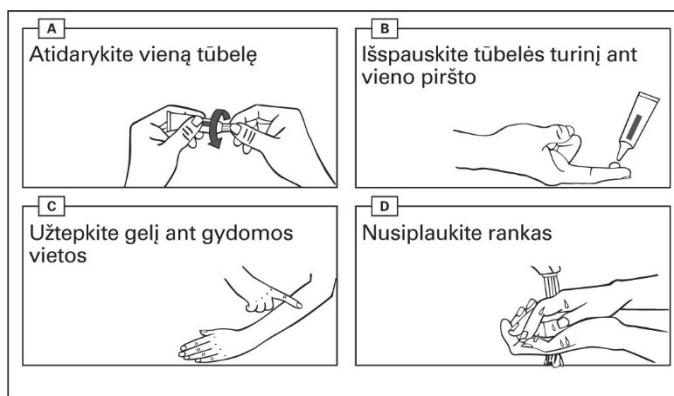
Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu buvo paskirtas dviejų skirtingų plotų gydymas dviem skirtingomis dozėmis, įsitikinkite, kad paskirto stiprumo gelį tepate tinkamame plote. Netepkite 500 mikrogramų/g gelio ant veido ar galvos odos, nes tai gali sukelti stiprias vietinės odos reakcijas.

- Aktininė keratozė ant veido ir galvos odos gydoma viena Picato 500 mikrogramų/g gelio tūbele (kurioje yra 235 mikrogramų ingenolio mebutato) vieną kartą per parą 2 dienas iš eilės.

#### Kaip vartoti:

- Atidarykite naują tūbelę kiekvieną kartą, kai vartojate šį vaistą. Nuimkite dangtelį nuo tūbelės prieš pat vartojimą.
- Išspauskite gelio iš vienos tūbelės ant piršto galo.
- Užtepkite vienos tūbelės turinį ant vieno 25 cm<sup>2</sup> (pvz., 5 cm x 5 cm) ploto.
- Švelniai įtrinkite gelį į gydomą vietą.
- Leiskite vietai nudžiūti 15 minučių. Stenkitės neliesti gydomos vietos 6 valandas po vaistų tepimo.
- Pavartoję gelio, taip pat tarp tepimų, kai skirtingos sritys tepamos skirtingo stiprumo geliu, iš karto nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu. Jei gydomos Jūsų rankos, nusiplaukite tik piršto galiuką, kuriuo tepėte gelį.
- Netepkite šio vaisto ką tik nusimaudę arba mažiau nei 2 valandas prieš miegą.
- Neplaukite gelio vartojimo vietų mažiausiai 6 valandas po patepimo.
- Nelieskite gydomos vietos patys ir neleiskite liesti kitiems žmonėms ar naminiams gyvūnams 6 valandas po gelio tepimo.
- Pasitėpę šiuo vaistu, netvarstykite gydomos vietos oro ar vandens nepraleidžiančiais tvarsčiais.
- Pilnas Picato poveikis gali būti įvertintas praėjus maždaug 8 savaitėms po gydymo.



### Jei Picato vartojate kaklui gydyti

Jei daugiau nei pusė gydomo ploto yra *viršutinėje* kaklo dalyje:

- vartokite Picato 150 mikrogramų/g gelį (veidui ir galvos odai).

Jei daugiau nei pusė gydomo ploto yra *apatinėje* kaklo dalyje:

- vartokite Picato 500 mikrogramų/g gelį (liemeniui bei galūnėms).

### Ką daryti pavartojus per didelę Picato dozę?

Vietą nuplaukite su muilu ir vandeniu. Jei pasireiškė sunkių odos reakcijų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Pamiršus pavartoti Picato

Prašome kreiptis į savo gydytoją arba vaistininką, jei pamiršote pavartoti Picato.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei vartojant šį vaistą pasireiškia alerginė reakcija, įskaitant burnos, liežuvio arba gerklės patinimą. Šis šalutinis poveikis nedažnas.

Pavartojus šio vaisto, tikėtina, kad juo patepta oda paraus, pradėti lupstis ir nušauti. Šie šalutiniai poveikiai dažniausiai pasireiškia per vieną dieną nuo vaisto pavartojimo. Šie šalutiniai poveikiai gali pablogėti iki savaitės po to, kai Jūs nustosite vartoti šį vaistą. Jie paprastai pagerės per 4 savaites nuo gydymo pradžios.

Gydomoje vietoje gali pasireikšti odos infekcija (buvo praneštas kaip šalutinis poveikis ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių, gydant veidą ir galvos odą).

Patinimas vartojimo vietoje yra labai dažnas (buvo pranešta, kad pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 žmonių). Patinimas vartojimo vietoje ant veido ar galvos odos gali išplisti į akių sritį.

Jei anksčiau minėti simptomai pasunkėtų po pirmos savaitės Jums nustojus vartoti šį vaistą, arba jei yra išskyrų arba pūlių, Jums gali būti infekcija ir turit kreiptis į savo gydytoją arba vaistininką.

### Dažniausiai pasitaikantis šalutinis poveikis gydant veidą ir galvos odą:

**Labai dažni šalutiniai poveikiai gydomoje vietoje, galintys pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- gali nusitrinti dalis Jūsų odos išorinio sluoksnio (erozija);
- pūslės (pūslelės, pūlinukai);

- lupimasis (eksfoliacija);
- šašai;
- paraudimas, sukeltas smulkių kraujagyslių išsiplėtimo (eritema);
- skausmas (įskaitant deginimą vartojimo vietoje).

**Dažniausiai pasitaikantis šalutinis poveikis gydant liemenį ir galūnes:**

**Labai dažni šalutiniai poveikiai gydomoje vietoje, galintys pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- gali nusitrinti dalis Jūsų odos išorinio sluoksnio (erozija);
- pūslės (pūslelės, pūlinukai);
- lupimasis (eksfoliacija);
- šašai;
- paraudimas, sukeltas smulkių kraujagyslių išsiplėtimo (eritema).

**Kitas galimas šalutinis poveikis gydant veidą ir galvos odą:**

**Dažni šalutiniai poveikiai gydomoje vietoje, galintys pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- niežulys (pruritus);
- sudirgimas.

Kitas šalutinis poveikis:

- patinimas aplink akį (periorbitalinė edema);
- akių vokų patinimas (edema);
- galvos skausmas.

**Nedažni šalutiniai poveikiai, galintys pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- dilgčiojimas ar tirpimas (parestezija);
- atviros opos;
- skystos išskyros (sekrecija);
- odos spalvos pokyčiai (pigmentacijos pokyčiai).

Kitas šalutinis poveikis:

- akių skausmas;
- po atsitiktinio patekimo į akį atsiradęs akies paviršiaus (ragenos, junginės) sužalojimas ar sudirginimas.

**Reti šalutiniai poveikiai, galintys pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1000 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- randai.

**Kiti galimi šalutiniai poveikiai, gydant liemenį ir galūnes:**

**Dažni šalutiniai poveikiai gydomoje vietoje, gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- niežulys (pruritus);
- sudirgimas;
- skausmas (įskaitant deginimą vartojimo vietoje).

**Nedažni šalutiniai poveikiai, gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- dilgčiojimas ar tirpimas (parestezija);
- atviros opos;
- odos spalvos pokyčiai (pigmentacijos pokyčiai);
- šiltumas.



Kitas šalutinis poveikis:

- po atsitiktinio patekimo į akį atsiradęs akies paviršiaus (ragenos, junginės) sužalojimas ar sudirginimas.

### **Reti šalutiniai poveikiai, galintys pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1000 žmonių:**

Gydomoje vietoje:

- randai.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Picato**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir tūbelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Tik vienkartiniam vartojimui. Pirmą kartą atidarę nebevertokite tūbelių dar kartą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Picato sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra ingenolio mebutatas. Kiekviename grame gelio yra 500 mikrogramų ingenolio mebutato. Kiekvienoje tūbelėje (0,47 g gelio) yra 235 mikrogramai ingenolio mebutato.
- Pagalbinės medžiagos yra izopropilo alkoholis, hidroksietilceliuliozė, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, benzilo alkoholis, išgrynintas vanduo.

### **Picato išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Picato 500 mikrogramų/g gelis yra skaidrus ir bespalvis, kiekvienoje dėžutėje yra 2 tūbelės, o kiekvienoje jų yra 0,47 g gelio.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

**Česká republika**

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

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

LEO Pharma  
Tél: +33 1 3014 4000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

**Malta**

PHARMA-COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma Romania  
Tel: +40 213121963

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

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

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

**IV PRIEDAS**  
**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų)**  
**SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS**

*Neberegistruotas vaistas preparatas*

## **Mokslinės išvados**

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) ingenolio mebutato periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdamas į aktinės keratozės gydymo tikslą, kuris yra – išvengti odos piktybinių navikų, ir apsvarsčius daugybę susirgimų odos vėžiu vartojant ingenolį mebutatą atvejų, gautų klinikinių tyrimų metu ir pasireiškusių preparatą pradėjus tiekti į rinką, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*) turi pagrįstą abejonių dėl „Picato“ naudos ir rizikos susirgti odos vėžiu santykio. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*) laikosi nuomonės, kad reikalinga išsami pasiekiamų duomenų, susijusių su odos piktybiniais augliais, įskaitant LP0041-63 tyrimo rezultatus, peržiūra, vertinant „Picato“ naudos ir rizikos santykį. Be to, būtina pakeisti ingenolio mebutato preparato informacinius dokumentus ir nurodyti apie odos piktybinių navikų riziką. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*) taip pat sutinka, kad siekiant sumažinti šią riziką reikalinga tiesiogiai išplatinti sveikatos priežiūros specialistams laišką apie šią riziką.

*CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

*CHMP*, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl ingenolio mebutato, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ingenolio mebutato, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CHMP* rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

Neberegistruotas vaistinis preparatas