

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Picato 150 mikrogrami/gramā gels

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens grams gela satur 150 µg ingenola mebutāta (ingenoli mebutas). Katra tūbiņa (0,47 g gela) satur 70 µg ingenola mebutāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Gels.

Dzidrs, bezkrāsains gels.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Picato ir indicēts lietošanai uz ādas nehiperkeratotiskas, nehipertrofētas aktīniskās keratozes ārstēšanai pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Aktīniskā keratoze uz sejas un skalpa pieaugušajiem*

Viena tūbiņa Picato 150 µg/g gela (satur 70 µg ingenola mebutāta) ir jāuzklāj skartajai vietai vienreiz dienā 3 dienas pēc kārtas.

Optimālo ārstniecisko iedarbību var novērtēt apmēram 8 nedēļas pēc apstrādes.

Picato atkārtotu ārstēšanas kursu var uzsākt, ja pēc 8 nedēļām novērošanas izmeklējumā ir novērota nepietiekama reakcija vai bojājumi, kas vairs nav novēroti šajā izmeklējumā, parādās nākamajos izmeklējumos.

*Pediātriskā populācija*

Picato nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā.

*Gados vecākas personas*

Nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Pacienti, kam ir imunitātes traucējumi*

Nav pieejami klīniskie dati par pacientu ar imunitātes traucējumiem ārstēšanu, taču nav sagaidāmi sistēmiski riski, jo ingenola mebutāts sistēmiski neuzsūcas.

#### Lietošanas veids

Vienas tūbiņas saturs noklāj 25 cm<sup>2</sup> lielu apstrādes laukumu (piemēram, 5 cm x 5 cm). Tūbiņa ir vienreiz lietojama un pēc lietošanas jāizmet (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Gels no tūbiņas ir jāizspiež uz pirkstgala un vienmērīgi jāuzklāj visam apstrādājamam laukumam, ļaujot tam žūt 15 minūtes. Vienas tūbiņas saturs ir jāuzklāj vienam 25 cm<sup>2</sup> lielam apstrādes laukumam. Tikai vienreizējai lietošanai.

#### *Kakla ārstēšanai:*

Ja vairāk nekā puse apstrādes virsmas atrodas kakla augšdaļā, ir jāizmanto Picato 150 µg/g gela devas, kas paredzētas sejai un skalpam. Ja vairāk nekā puse apstrādes virsmas atrodas kakla apakšdaļā, ir jālieto Picato 500 µg/g gela devas, kas paredzētas rumpim un ekstremitātēm.

Ja galvas vai skalpa apstrādes laukums un cits laukums uz rumpja vai ekstremitātes tiek ārstēti vienlaikus, pacientam ir jānorāda lietot pareizo zāļu stiprumu. Ir jārikojas uzmanīgi, lai neuzklātu Picato 500 µg/g gela uz sejas vai skalpa, jo tas var izraisīt biežākas vietējās ādas reakcijas.

Pacientiem jānorāda, ka rokas jānomazgā ar ūdeni un ziepēm tūlīt pēc Picato uzklāšanas un starp uzklāšanas reizēm, ja diviem dažādiem apstrādes laukumiem nepieciešami divi dažādi stiprumi. Ja apstrādā rokas, jānomazgā tikai tas pirkstgals, ar kuru uzklāja gelu.

Pēc Picato uzklāšanas 6 stundas ir jāizvairās no pieskaršanās apstrādātajai vietai un tās mazgāšanas. Pēc šī perioda apstrādāto virsmu var mazgāt ar vieglām ziepēm un ūdeni.

Picato nedrīkst uzklāt tūlīt pēc dušas vai mazāk kā 2 stundas pirms gulētiešanas.

Apstrādāto laukumu pēc Picato uzklāšanas nedrīkst nosegt ar blīviem pārsējiem.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Iedarbība uz acīm

Saskaroties ar acīm, iespējams ķīmisku faktoru izraisīts konjunktivīts un radzenes apdegums. Pacientiem ir rūpīgi jānomazgā rokas gan pēc gela uzklāšanas, gan pēc jebkādas saskares ar apstrādāto laukumu, lai netīši nepārnestu gelu uz acīm. Nejaušas saskares gadījumā acis nekavējoties jāizskalo ar lielu ūdens daudzumu un pacientam iespējami ātri jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības. Pēc nejaušas Picato iedarbības uz acīm ir sagaidāmi acu bojājumi, piemēram, sāpes acīs, plakstiņu tūska un periorbitāla tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Norīšana

Picato nedrīkst norīt. Ja notikusi nejauša norīšana, pacientam ir jāiedzer liels ūdens daudzums un jāmeklē medicīniskā palīdzība.

#### Vispārīgi

Nav ieteicama Picato lietošana, kamēr āda nav sadzijusi pēc iepriekšējās apstrādes ar jebkādam zālēm vai ķirurģiskas ārstēšanas, un Picato nedrīkst uzklāt uz vaļējām brūcēm vai bojātas ādas, kur ādas aizsargslānis ir bojāts.

Picato nedrīkst lietot acu tuvumā, nāšu iekšpusē, ausu iekšienē vai uz lūpām.

#### Vietējas ādas reakcijas

Pēc Picato lietošanas uz ādas sagaidāmas vietējas ādas reakcijas, piemēram, eritēma, atslāņošanās/lobīšanās un kreveles veidošanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lokalizētas ādas reakcijas ir pārejošas un parasti parādās 1 dienas laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, un tās sasniedz vislielāko intensitāti līdz pat 1 nedēļai pēc ārstēšanas pabeigšanas. Lokalizētas ādas reakcijas parasti izzūd 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, apstrādājot vietas uz sejas un skalpa, un 4 nedēļu laikā pēc

ārstēšanas uzsākšanas, ja apstrādātās vietas atrodas uz rumpja un ekstremitātēm. Ārstēšanas iedarbību nav iespējams atbilstoši novērtēt, kamēr nav izzudušas vietējās ādas reakcijas.

#### Saules iedarbība

Ir veikti pētījumi, lai novērtētu UV starojuma ietekmi uz ādu pēc vienreizējas un atkārtotas 100 µg/g ingenola mebutāta gela uzklāšanas. Netika novērots ingenola mebutāta gela izraisīts fotokairinājums vai fotoalerģiskas iedarbības potenciāls. Taču slimības rakstura dēļ ir jāizvairās vai jāsamazina pārmērīga saules gaismas iedarbība (ieskaitot kalnu sauli un solāriju).

#### Keratoakantoma, bazālo šūnu karcinoma, Bovera slimība, plakanšūnu karcinoma

Pēcregistrācijas klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) un pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par radušos keratoakantomu, bazālo šūnu karcinomu, Bovera slimību, plakanšūnu karcinomu ārstēšanas laukumā laika diapazonā, sākot no nedēļas līdz mēnesim pēc ingenola mebutāta gela lietošanas. Ingenola mebutāts ir piesardzīgi jālieto pacientiem ar ļaundabīgu ādas vēzi anamnēzē. Veselības aprūpes speciālistiem jāiesaka pacientiem būt modriem attiecībā uz jebkādiem bojājumiem ārstēšanas laukumā un nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, tiklīdz tādi rodas.

#### Aktīniskās keratozes ārstēšana

Bojājumiem, kas nav klīniski tipiski aktīniskai keratozei vai rada aizdomas par malignitāti, jāveic biopsija piemērotas ārstēšanas noteikšanai.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā Picato neuzsūcas sistēmiski, mijiedarbība ar sistēmiski absorbētām zālēm tiek uzskatīta par maz iespējamu.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par ingenola mebutāta lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja nelielu toksicitāti embrijam un auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā Picato neuzsūcas sistēmiski, risks cilvēkiem, apstrādājot ādu ar ingenola mebutātu, tiek uzskatīts par maz iespējamu. Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no Picato lietošanas grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Tā kā Picato neuzsūcas sistēmiski, ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, nav paredzama. Mātei, kas baro ar krūti, ir jānorāda, ka jāizvairās no viņas jaundzimušā/zīdaiņa saskares ar apstrādāto vietu 6 stundas pēc Picato uzklāšanas.

##### Fertilitāte

Ar ingenola mebutātu nav veikti fertilitātes pētījumi.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Picato neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma īpašību raksturojuma kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir vietējās ādas reakcijas, tostarp eritēma, atslāņošanās/lobīšanās, kreveles veidošanās, pietūkums, pūslīšu/pūtīšu veidošanās un erozija/čūlu veidošanās ingenola mebutāta gela uzklāšanas vietā (MedDRA terminus skatīt 1. tabulā). Pēc ingenola mebutāta uzklāšanas vairumam pacientu (>95%) novēroja vienu vai vairākas vietējas ādas reakcijas. Ir ziņots par infekcijām lietošanas vietā, ārstējot seju un skalpu.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā parādīta Picato 150 µg/g vai 500 µg/g iedarbība uz 499 pacientiem ar aktīvo keratozi, kurus ārstēja četros ar nesējvielu kontrolētos 3. fāzes pētījumos, kuros bija iesaistīti kopumā 1002 pacienti un ziņojumi pēcreģistrācijas periodā. Pacienti saņēma lokālu ārstēšanu (25 cm<sup>2</sup> laukumā) ar Picato koncentrācijā 150 µg/g vai 500 µg/g, vai nesējvielu vienreiz dienā attiecīgi 3 vai 2 dienas pēc kārtas.

Turpmāk ievietotajā tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu un anatomiskās lokalizācijas klasifikācijai.

Biežums definēts atbilstoši šādam iedalījumam:

ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai</b>		
	<b>Biežums</b>	
<b>Orgānu sistēmas klase</b>	<b>Seja un skalps</b>	<b>Rumpis un ekstremitātes</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		
Pūtītes uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Infekcija uzklāšanas vietā	Bieži	
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>		
Paaugstināta jutība (arī angioedēma)	Retāk	Retāk
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		
Galvassāpes	Bieži	
<b>Acu bojājumi*</b>		
Acu plakstiņu tūska	Bieži	
Periorbitālā tūska	Bieži	
Ķīmisku faktoru izraisīts konjunktivīts, radzenes apdegums**	Retāk	Retāk
Sāpes acī	Retāk	
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		
Erozija uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pūslīši uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pietūkums uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Lobīšanās uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Krevele uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Eritēma uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sāpes uzklāšanas vietā***	Ļoti bieži	Bieži
Nieze uzklāšanas vietā	Bieži	Bieži
Kairinājums uzklāšanas vietā	Bieži	Bieži
Izdalījumi uzklāšanas vietā	Retāk	
Parestēzijas uzklāšanas vietā	Retāk	Retāk
Čūla uzklāšanas vietā	Retāk	Retāk
Pigmentācijas izmaiņas uzklāšanas vietā	Retāk	Retāk

Siltuma sajūta uzklāšanas vietā		Retāk
Rētas veidošanās uzklāšanas vietā	Reti	Reti

\*: sejas un skalpa pietūkums uzklāšanas vietā var pārvietoties uz acs apvidu.

\*\* : nejausa iedarbība uz acīm – pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par ķīmisku faktoru izraisītu konjunktivītu un radzenes apdegumu, kas bija saistīti ar nejausu iedarbību uz acīm (lai novērstu iedarbību uz acīm, skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

\*\*\*: tostarp dedzināšana uzklāšanas vietā.

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

Vietējo ādas reakciju biežums, kuras novēroja ar biežumu >1% “uz sejas/skalpa” un “uz rumpja/ekstremitātēm”, attiecīgi bija šāds: eritēma uzklāšanas vietā (94% un 92%), lobīšanās uzklāšanas vietā (85% un 90%), krevele uzklāšanas vietā (80% un 74%), pietūkums uzklāšanas vietā (79% un 64%), pūslīši uzklāšanas vietā (13% un 20%), pūtītes uzklāšanas vietā (43% un 23%) un erozija uzklāšanas vietā (31% un 25%).

Smagas ādas reakcijas novēroja ar 29% biežumu uz sejas un skalpa un ar 17% biežumu uz rumpja un ekstremitātēm. Smago ādas reakciju biežums, kuras novēroja ar biežumu >1% “uz sejas/skalpa” un “uz rumpja/ekstremitātēm”, attiecīgi bija šāds: eritēma uzklāšanas vietā (24% un 15%); lobīšanās uzklāšanas vietā (9% un 8%); krevele uzklāšanas vietā (6% un 4%); pietūkums uzklāšanas vietā (5% un 3%); pūtītes uzklāšanas vietā (5% un 1%).

#### Ilgtermiņa novērošana

Papildus 12 mēnešus ilgi novēroja kopā 198 pacientus ar pilnīgu izveseļošanu 57. dienā (184 apstrādāti ar Picato un 14 apstrādāti ar nesējvielu). Citā pētījumā 329 pacienti, kuri sākotnēji tika ārstēti ar krioterapiju uz sejas/skalpa, pēc trim nedēļām tika randomizēti ārstēšanai ar zālēm Picato 150 mcg/g (n=158) vai ar nesējvielu (n=150) 3 dienas tajā pašā apstrādes laukumā. 149 pacienti Picato grupā un 140 pacienti nesējvielas grupā tika novēroti 12 mēnešus. Turpmākajā pētījumā ar Picato 150 µg/g sākotnēji tika ārstēti 450 pacienti, no kuriem 134 pacienti tika randomizēti otrajam ārstēšanas kursam ar Picato 150 µg/g, un pēc pirmās terapijas pacienti tika novēroti līdz 12 mēnešiem. Šie rezultāti nemainīja Picato drošuma īpašību raksturojumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Picato pārdozēšana var izraisīt vietējo ādas reakciju palielinātu biežumu. Pārdozēšanas kontrolei ir jāietver klīnisko simptomu ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: dermatoloģijā lietojamās antibiotikas un ķīmijterapeitiskie līdzekļi, citi ķīmijterapeitiskie līdzekļi, ATKĶ kods: D06BX02.

#### Darbības mehānisms

Ingenola mebutāta darbības mehānisms, lietojot aktīniskās keratozes ārstēšanai, nav pilnībā raksturots. *In vivo* un *in vitro* modeļos ingenola mebutāts ir uzrādījis duālu darbības mehānismu: 1) vietējā bojājuma šūnu bojāejas indukcija un 2) iekaisuma reakcijas veicināšana, ko raksturo iekaisuma mediatoru citokīnu un hemokīnu vietēja veidošanās un imūnkompetentu šūnu infiltrācija.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Divu klīnisko pētījumu rezultāti ingenola mebutāta bioloģisko efektu noskaidrošanai parādīja, ka vietēja lietošana izraisa epidermas nekrozi un plašu iekaisuma reakciju apstrādātās ādas epidermā un dermas augšējā slānī, kurā dominē infiltrējušās T šūnas, neitrofilu un makrofāgi. Nekrozi dermā novēroja reti.

Apstrādāto vietu ādas biopsiju gēnu ekspresijas profili norāda uz iekaisuma reakcijām un reakciju uz ievainojumu, kas saskan ar histoloģiskiem novērtējumiem.

Apstrādātās ādas neinvazīva izmeklēšana ar atstaroto konfokālo mikroskopiju parādīja, ka ingenola mebutāta izraisītās ādas izmaiņas ir atgriezeniskas, ar gandrīz visu mērīto parametru pilnīgu normalizāciju 57. dienā pēc apstrādes, ko apstiprina arī klīniskās atradnes un pētījumi ar dzīvniekiem.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Picato 150 µg/g efektivitāti un drošumu, uzklājot uz sejas vai skalpa 3 dienas pēc kārtas, pētīja divos dubultmaskētos, ar nesējvielu kontrolētos klīniskajos pētījumos, iesaistot 547 pieaugušus pacientus. Līdzīgi Picato 500 µg/g efektivitāti un drošumu, uzklājot uz rumpja un ekstremitātēm 2 dienas pēc kārtas, pētīja divos dubultmaskētos, ar nesējvielu kontrolētos klīniskajos pētījumos, iesaistot 458 pieaugušus pacientus. Pētījumu turpinājumā pacienti piedalījās 8 nedēļas ilgā apsekošanā, kuras laikā viņi ieradās uz klīnisku novērošanu un drošuma uzraudzību. Efektivitāti, ko noteica ar pilnīgas vai daļējas izzušanas pakāpi, kā arī vidējo procentuālo samazināšanos novērtēja 57. dienā (skatīt 2. tabulu).

Pacientiem bija 4 līdz 8 klīniski tipiski, redzami, atsevišķi, nehiperkeratotiski, nehipertrofēti aktīniskās keratozes bojājumi nepārtrauktā 25 cm<sup>2</sup> apstrādes laukumā uz sejas vai skalpa, vai uz rumpja un ekstremitātēm. Katrā plānotajā devas uzklāšanas dienā pētāmais gels tika uzklāts visam apstrādes laukumam.

Piemērotības līmenis bija augsts, šos pētījumus pabeidza 98% pacientu.

Pētījuma pacientu vecums bija robežās no 34 līdz 89 gadiem (vidējais diviem stiprumiem, atbilstoši, 64 un 66 gadi) un 94% bija I, II vai III Fitzpatricka (Fitzpatrick) ādas tips.

Pacientiem, kurus ārstēja ar Picato, 57. dienā bija augstāki pilnīgas un daļējas izzušanas rādītāji nekā pacientiem, kurus ārstēja ar nesējvielas gelu ( $p < 0,001$ ). Mediānā procentuālā aktīniskās keratozes bojājumu samazināšanās grupā, kuru ārstēja ar ingenola mebutātu, bija augstāka, salīdzinot ar nesējvielas grupu (skatīt 2. tabulu).

**2. tabula. Pētāmo personu rādītāji ar pilnīgu vai daļēju aktīniskās keratozes bojājumu izzušanu un bojājumu samazinājuma procentu mediānu (%)**

	Seja un skalps		Rumpis un ekstremitātes	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Nesējviela (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Nesējviela (n=232)
Pilnīgas izzušanas rādītājs <sup>a</sup>	42,2% <sup>d</sup>	3,7%	34,1% <sup>d</sup>	4,7%
Daļējas izzušanas rādītājs <sup>b</sup> (≥ 75%)	63,9% <sup>d</sup>	7,4%	49,1% <sup>d</sup>	6,9%
Samazināšanās mediāna % <sup>c</sup>	83%	0%	75%	0%

<sup>a</sup> Pilnīgas izzušanas rādītājs tika definēts kā pacientu daļa % bez klīniski redzamiem (0) aktīniskās keratozes bojājumiem apstrādātajā laukumā.

<sup>b</sup> Daļējas izzušanas rādītājs tika definēts kā pacientu daļa %, kuriem bija izzuduši 75% vai vairāk no sākotnējiem aktīniskās keratozes bojājumiem.

<sup>c</sup> Aktīniskās keratozes bojājumu samazināšanās mediāna (%), salīdzinot ar sākotnējo.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$ ; salīdzinājumā ar nesējvielu, izmantojot apstrādes, pētījuma un anatomiskās lokalizācijas loģistikās regresijas analīzi.

Efektivitātes līmenis bija dažāds individuālās anatomiskajās lokalizācijās. Katrā lokalizācijā pilnīgas un daļējas izzušanas biežums bija augstāks grupā, kuru ārstēja ar ingenola mebutātu, salīdzinot ar nesējvielas grupu (skatīt 3. un 4. tabulu).

<b>3. tabula. Pacientu skaits un procents (95% TI) ar pilnīgu un daļēju izzušanu 57. dienā anatomiskajā lokalizācijā seja un skalps</b>				
	<b>Pilnīga izzušana</b>		<b>Daļēja izzušana (≥ 75%)</b>	
	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Nesējviela (n=270)</b>	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Nesējviela (n=270)</b>
Seja	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Skalps	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

<b>4. tabula. Pacientu skaits un procents (95% TI) ar pilnīgu un daļēju izzušanu 57. dienā anatomiskajā lokalizācijā rumpis un ekstremitātes</b>				
	<b>Pilnīga izzušana</b>		<b>Daļēja izzušana (≥ 75%)</b>	
	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Nesējviela (n=232)</b>	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Nesējviela (n=232)</b>
Roka	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Plaukstas ārpuse	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Krūškurvis	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Cita <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>Cita ietver plecu, muguru, kāju.

Picato 150 µg/g 3 dienu ārstēšanas vai Picato 500 µg/g 2 dienu ārstēšanas drošumu izvērtēja līdz 57. dienai, un lielākā daļa ziņoto nevēlamo blakusparādību un lokālo ādas reakciju bija vieglas līdz vidējas intensitātes un tās visas izzuda bez sekām.

Konstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības pacientiem novērotajos rezultātos par labu pacientiem, kas saņēma Picato, salīdzinot ar nesējvielas gelu saņēmušajiem pacientiem. Augstākus vidējos pacientu globālās apmierinātības rādītājus, kas norāda uz augstāku vispārējās apmierinātības līmeni, novēroja ingenola mebutāta grupās, salīdzinot ar nesējvielas grupām ( $p < 0,001$ ), salīdzināšanai izmantojot anketu par apmierinātību ar ārstēšanas zālēm (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM).

#### *Ilglaicīga efektivitāte*

Lai novērtētu ilgstošu efektivitāti, ņemot vērā aktīvās keratozes bojājumu atjaunošanos ārstējamā laukumā un drošumu pacientiem, kas bija ārstēti ar Picato, veica trīs prospektīvus, 1 gadu ilgus ilglaicīgās novērošanas pētījumus. Vienā pētījumā iekļāva pacientus, kurus ārstēja ar Picato 150 µg/g uz sejas vai skalpa 3 dienas, un divos pētījumos iekļāva pacientus, kurus ārstēja ar Picato 500 µg/g uz rumpja vai ekstremitātēm 2 dienas. Ilglaicīgās pārbaudes pētījumā iekļāva tikai tos pacientus, kuriem panāca pilnīgu izzušanu apstrādes laukumā 3. fāzes pētījuma nobeigumā (57. dienā). Pacientus pārbaudīja ik pēc 3 mēnešiem 12 mēnešus ilgi (skatīt 5. tabulu).

<b>5. tabula. Aktīvās keratozes bojājumu atjaunošanās rādītājs</b>		
	<b>Picato 150 µg/g gel Seja un skalps (n=108)</b>	<b>Picato 500 µg/g gel Rumpis un ekstremitātes (n=76<sup>c</sup>)</b>
Atjaunošanās rādītājs 12 mēnešu laikā KM novērtējums (95% TI) <sup>a</sup>	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)



Bojājumu atjaunošanās rādītājs <sup>b</sup> 12 mēnešu laikā Vidējais (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
<sup>a</sup> Atjaunošanās rādītājs ir Kaplana-Meiera (KM) aprēķinātais rādītājs pētījuma subjekta apmeklējuma datumā, izteikts procentos (95% TI). Atjaunošanās tika definēta kā jebkāds identificējams aktīniskās keratozes bojājums iepriekš apstrādātajā laukumā pacientiem, kuriem iepriekšējos 3. fāzes pētījumos bija panākta pilnīga bojājumu izzušana 57. dienā. <sup>b</sup> Atjaunošanās rādītāju pēc bojājumiem katram pacientam definēja kā aktīniskās keratozes bojājumu skaitu pēc 12 mēnešiem attiecību pret <i>sākotnējo</i> bojājumu skaitu iepriekšējos 3. fāzes pētījumos. <sup>c</sup> No šiem 38 pētāmie pacienti iepriekš tika ārstēti ar nesējvielu kontrolētā 3. fāzes pētījumā, un 38 pētāmie pacienti tika iepriekš ārstēti nekontrolētā 3. fāzes pētījumā.		

#### Plakanšūnu karcinomas attīstības risks

Aktīniskās keratozes klīniskajos pētījumos ar ingenola mebutāta gelu pētījuma beigās (57. dienā) plakanšūnu karcinomas (PK) rādītājs, ko novēroja apstrādes laukumā, pacientiem, kurus ārstēja ar ingenola mebutāta gelu (0,3%, 3 no 1165 pacientiem) bija salīdzināms ar pacientu skaitu, kurus ārstēja ar nesējvielu (0,3%, 2 no 632 pacientiem).

Trijos prospektīvos ilglaicīgas novērošanas 1 gadu ilgos apsekošanas pētījumos apstrādes laukumā PK nenovēroja nevienam pacientam (0 no 184 pacientiem, kurus iepriekš ārstēja ar ingenola mebutāta gelu).

#### Pieredze ar vairāk nekā vienu ārstēšanas kursu

Dubultaklā, ar nesējvielu kontrolētā pētījumā tika veikti ne vairāk kā divi ārstēšanas ar Picato 150 µg/g kursi 450 pacientiem ar 4–8 aktīniskās keratozes bojājumiem 25 cm<sup>2</sup> apstrādes laukumā uz sejas vai skalpa. Pacienti, kuriem pirmajā ārstēšanas kursā pēc 8 nedēļām neizzuda visi aktīniskās keratozes bojājumi apstrādes laukumā, tika randomizēti otram kursam ārstēšanai ar Picato vai nesējvielu. Pacienti, kuriem pirmajā ārstēšanas kursā novēroja pilnīgu bojājumu izzušanu, tika novērtēti 26. un 44. nedēļā, un tie, kuriem apstrādes laukumā radās recidīvs, tika randomizēti otrajam ārstēšanas kursam. Visiem pacientiem efektivitātes novērtējums tika veikts 8 nedēļas pēc randomizācijas. Atvērtā pirmajā ārstēšanas kursā pilnīgas izzušanas rādītājs bija 62% (277/450). Randomizētā, aklā otrā ārstēšanas kursa rezultāti ir norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Laukuma bojājuma pilnīga izzušana <sup>a</sup> 8 nedēļas pēc randomizācijas un 12. mēnesī				
	Laukuma nepakļāvība <sup>c</sup>		Laukuma recidīvs <sup>d</sup>	
	Picato gels 150 µg/g (n=92)	Nesējviela (n=49)	Picato gels 150 µg/g (n=42)	Nesējviela (n=20)
8 nedēļas pēc randomizācijas	47% (43) (p=0,001 <sup>b</sup> )	18% (9)	60% (25) (p=0,013 <sup>b</sup> )	25% (5)
12. mēnesis	18% (17) (p=0,016 <sup>b</sup> )	4% (2)	31% (13) (p=0,10 <sup>b</sup> )	15% (3)
<sup>a</sup> Pilnīgas izzušanas rādītājs tika definēts kā pacientu daļa bez klīniski redzamiem (0) aktīniskās keratozes bojājumiem apstrādes laukumā. <sup>b</sup> Picato gela 150 µg/g <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests salīdzināts ar nesējvielu, kas pielāgota anatomiskajai vietai (seja/skalps) un valstij. <sup>c</sup> Pacienti, kuriem pirmajā ārstēšanas kursā neizzuda visi aktīniskās keratozes bojājumi apstrādes laukumā. <sup>d</sup> Pacienti, kuriem pirmajā ārstēšanas kursā izzuda visi aktīniskās keratozes bojājumi un kuriem apstrādes laukumā parādījās recidīvs 26. vai 44. nedēļā.				

#### Aktīniskā keratoze uz sejas un skalpa, secīga lietošana pēc krioterapijas

Divu grupu pētījumā 329 pieaugušie pacienti ar aktīnisko keratozi uz sejas un skalpa tika randomizēti ārstēšanai ar Picato 150 µg/g gelu vai nesējvielu 3 nedēļas pēc krioterapijas visiem redzamajiem bojājumiem apstrādes laukumā. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar 4 līdz 8 klīniski tipiskiem, redzamiem, atsevišķiem nehipertrofētiem un nehiperkeratotiskiem aktīniskās keratozes bojājumiem nepārtrauktā 25 cm<sup>2</sup> apstrādes laukumā.

Vienpadsmit nedēļas pēc ārstēšanas sākuma, proti, 8 nedēļas pēc Picato gela vai nesējvielas lietošanas pilnīgas izzušanas, rādītājs bija 61% pacientiem, kuri randomizēti Picato gelam, un 49% pacientiem, kuri randomizēti nesējvielas grupā. 12. mēnesī pilnīgas izzušanas rādītājs šajās grupās bija attiecīgi 31% un 19%. Aktīniskās keratozes gadījumu procentuālais samazinājums Picato grupā bija 83% 11. nedēļā un 57% 12. mēnesī, bet nesējvielas grupā tas bija 78% 11. nedēļā un 42% 12. mēnesī. Aktīniskās keratozes gadījumu vidējais skaits Picato grupā ārstēšanas sākumā bija 5,7, savukārt 11. nedēļā – 0,8 un 12. mēnesī – 0,9 salīdzinājumā ar 5,8, 1,0 un 1,2 nesējvielas grupā šajos periodos. Pētījuma drošuma rezultāti bija pielīdzināmi Picato 150 µg/g gela kā monoterapijas līdzekļa drošuma profilam.

#### *Pieredze, apstrādājot lielāku laukumu*

Dubultmaskētā, ar nesējvielu kontrolētā pētījumā sistēmiskās reakcijas novērtēšanai, Picato 500 µg/g no 4 tūbiņām uzklāja uz 100 cm<sup>2</sup> nepārtraukta apstrādes laukuma 2 dienas pēc kārtas. Rezultāti parādīja, ka nenotiek sistēmiska uzsūkšanās.

Picato 500 µg/g bija labi panesams, uzklājot 100 cm<sup>2</sup> lielam nepārtrauktam apstrādes laukumam uz rumpja un ekstremitātēm.

Dubultmaskētā, ar nesējvielu kontrolētā pētījumā pacientiem ar aktīnisko keratozi uz rumpja un ekstremitātēm pētāmā produkta ar ingenola mebutātu gels 600 µg/g tika uzklāts reizi dienā 2, 3 vai 4 dienas pēc kārtas uz 250 cm<sup>2</sup> ādas laukuma. Pētījumā tika iesaistīta liela grupa pacientu ar smagiem saules izraisītiem ādas bojājumiem. 12 no 163 pētāmajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar ingenola mebutāta pētāmo produktu, tika ziņots par 16 ādas audzēja gadījumiem apstrādes laukumā (1 PK gadījums, 1 Bovera slimības gadījums un 14 keratoakantomu gadījumi saskaņā ar centralizētu patoloģijas pārskatu), salīdzinot ar 0/61 nesējvielas grupā.

#### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Picato visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar aktīnisko keratozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

#### Gados vecākas personas

No 1165 pacientiem, kurus ārstēja ar Picato aktīniskās keratozes klīniskajos pētījumos ar ingenola mebutāta gelu, 656 pacienti (56%) bija 65 gadus veci un vecāki, bet 241 pacients (21%) bija 75 gadus veci un vecāki. Starp jaunākiem un vecākiem pacientiem nenovēroja atšķirības drošumā vai efektivitātē.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Ingenola mebutāta un tā metabolītu sistēmiskās farmakokinētikas īpašības cilvēkiem nav raksturotas tādēļ, ka pēc lietošanas uz ādas asinīs nav novērojams kvantitatīvi izmērāms līmenis.

#### Uzsūkšanās

Kad Picato 500 µg/g no 4 tūbiņām uzklāja aktīniskās keratozes pacientiem uz 100 cm<sup>2</sup> liela laukuma apakšdelma dorsālajā virsmā vienreiz dienā 2 dienas pēc kārtas, nenovēroja sistēmisku uzsūkšanos noteikšanas robežas (0,1 ng/ml) līmenī vai augstākā.

*In vitro* pētījuma rezultāti parādīja, ka ingenola mebutāts ne nomāc, ne inducē cilvēka citohroma P450 izoformas.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskie drošuma pētījumi parādīja, ka ingenola mebutāta gela lietošana uz ādas ir labi panesama, ar visu ādas kairinājumu atgriezeniskumu un niecīgu sistēmiskās toksicitātes risku ieteicamajos lietošanas apstākļos.

Žurkām ingenola mebutāts nebija saistāms ar iedarbību uz augļa attīstību, ievadot I/V devas līdz 5 µg/kg/dienā (30 µg/m<sup>2</sup>/dienā). Trušiem nenovēroja būtiskas anomālijas. Apstrādāto mātīšu augļiem no devas 1 µg/kg/dienā (12 µg/m<sup>2</sup>/dienā) tika novērotas nelielas augļu anomālijas vai izmaiņas.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Izopropilspirts  
Hidroksietilceluloze  
Citronskābes monohidrāts  
Nātrija citrāts  
Benzilspirts  
Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).  
Pēc pirmās atvēršanas jāizmet.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Vienas devas lamināta tūbiņas ar iekšēju augsta blīvuma polietilēna (ABPE) slāni un alumīniju kā barjerslāni. ABPE vāciņi.

Picato 150 µg/g gels ir pieejams kastītē, kas satur 3 tūbiņas ar 0,47 g gela katrā.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/796/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 15. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 13. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Picato 500 mikrogrami/gramā gels

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens grams gela satur 500 µg ingenola mebutāta (ingenoli mebutas). Katra tūbiņa (0,47 g gela) satur 235 µg ingenola mebutāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Gels.

Dzidrs, bezkrāsains gels.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Picato ir indicēts lietošanai uz ādas nehiperkeratotiskas, nehipertrofētas aktīvās keratozes ārstēšanai pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Aktīvās keratozes uz rumpja un ekstremitātēm pieaugušajiem*

Viena tūbiņa Picato 500 µg/g gela (satur 235 µg ingenola mebutāta) ir jāuzklāj skartajai vietai vienreiz dienā 2 dienas pēc kārtas.

Optimālo ārstniecisko iedarbību var novērtēt apmēram 8 nedēļas pēc apstrādes.

Picato atkārtotu ārstēšanas kursu var uzsākt, ja pēc 8 nedēļām novērošanas izmeklējumā ir novērota nepietiekama reakcija vai bojājumi, kas vairs nav novēroti šajā izmeklējumā, parādās nākamajos izmeklējumos.

#### *Pediātriskā populācija*

Picato nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā.

#### *Gados vecākas personas*

Nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Pacienti, kam ir imunitātes traucējumi*

Nav pieejami klīniskie dati par pacientu ar imunitātes traucējumiem ārstēšanu, taču nav sagaidāmi sistēmiski riski, jo ingenola mebutāts sistēmiski neuzsūcas.

#### Lietošanas veids

Vienas tūbiņas saturs noklāj 25 cm<sup>2</sup> lielu apstrādes laukumu (piemēram, 5 cm x 5 cm). Tūbiņa ir vienreiz lietojama un pēc lietošanas jāizmet (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Gels no tūbiņas ir jāizspiež uz pirkstgala un vienmērīgi jāuzklāj visam apstrādājamam laukumam, ļaujot tam žūt 15 minūtes. Vienas tūbiņas saturs ir jāuzklāj vienam 25 cm<sup>2</sup> lielam apstrādes laukumam. Tikai vienreizējai lietošanai.

#### *Kakla ārstēšanai:*

Ja vairāk nekā puse apstrādes virsmas atrodas kakla augšdaļā, ir jāizmanto Picato 150 µg/g gela devas, kas paredzētas sejai un skalpam. Ja vairāk nekā puse apstrādes virsmas atrodas kakla apakšdaļā, ir jālieto Picato 500 µg/g gela devas, kas paredzētas rumpim un ekstremitātēm.

Ja galvas vai skalpa apstrādes laukums un cits laukums uz rumpja vai ekstremitātes tiek ārstēti vienlaikus, pacientam ir jānorāda lietot pareizo zāļu stiprumu. Ir jārikojas uzmanīgi, lai neuzklātu Picato 500 µg/g gela uz sejas vai skalpa, jo tas var izraisīt biežākas vietējās ādas reakcijas.

Pacientiem jānorāda, ka rokas jānomazgā ar ūdeni un ziepēm tūlīt pēc Picato uzklāšanas un starp uzklāšanas reizēm, ja diviem dažādiem apstrādes laukumiem nepieciešami divi dažādi stiprumi. Ja apstrādā rokas, jānomazgā tikai tas pirkstgals, ar kuru uzklāja gelu. Pēc Picato uzklāšanas 6 stundas ir jāizvairās no pieskaršanās apstrādātajai vietai un tās mazgāšanas. Pēc šī perioda apstrādāto virsmu var mazgāt ar vieglām ziepēm un ūdeni.

Picato nedrīkst uzklāt tūlīt pēc dušas vai mazāk kā 2 stundas pirms gulētiešanas.

Apstrādāto laukumu pēc Picato uzklāšanas nedrīkst nosēgt ar blīviem pārsējiem.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Iedarbība uz acīm

Saskaroties ar acīm, iespējams ķīmisku faktoru izraisīts konjunktivīts un radzenes apdegums. Pacientiem ir rūpīgi jānomazgā rokas gan pēc gela uzklāšanas, gan pēc jebkādas saskares ar apstrādāto laukumu, lai netīši nepārnestu gelu uz acīm. Nejaušas saskares gadījumā acis nekavējoties jāizskalo ar lielu ūdens daudzumu un pacientam iespējami ātri jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības. Pēc nejaušas Picato iedarbības uz acīm ir sagaidāmi acu bojājumi, piemēram, sāpes acīs, plakstiņu tūska un periorbitāla tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Norīšana

Picato nedrīkst norīt. Ja notikusi nejaūša norīšana, pacientam ir jāiedzer liels ūdens daudzums un jāmeklē medicīniskā palīdzība.

#### Vispārīgi

Nav ieteicama Picato lietošana, kamēr āda nav sadzijusi pēc iepriekšējās apstrādes ar jebkādam zālēm vai ķirurģiskas ārstēšanas, un Picato nedrīkst uzklāt uz vaļējām brūcēm vai bojātas ādas, kur ādas aizsargslānis ir bojāts.

Picato nedrīkst lietot acu tuvumā, nāšu iekšpusē, ausu iekšienē vai uz lūpām.

#### Vietējas ādas reakcijas

Pēc Picato lietošanas uz ādas sagaidāmas vietējas ādas reakcijas, piemēram, eritēma, atslāņošanās/lobīšanās un kreveles veidošanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lokalizētas ādas reakcijas ir pārejošas un parasti parādās 1 dienas laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, un tās sasniedz vislielāko intensitāti līdz pat 1 nedēļai pēc ārstēšanas pabeigšanas. Lokalizētas ādas reakcijas parasti izzūd 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, apstrādājot vietas uz sejas un skalpa, un 4 nedēļu laikā pēc

ārstēšanas uzsākšanas, ja apstrādātās vietas atrodas uz rumpja un ekstremitātēm. Ārstēšanas iedarbību nav iespējams atbilstoši novērtēt, kamēr nav izzudušas vietējās ādas reakcijas.

#### Saules iedarbība

Ir veikti pētījumi, lai novērtētu UV starojuma ietekmi uz ādu pēc vienreizējas un atkārtotas 100 µg/g ingenola mebutāta gela uzklāšanas. Netika novērots ingenola mebutāta gela izraisīts fotokairinājums vai fotoalerģiskas iedarbības potenciāls. Taču slimības rakstura dēļ ir jāizvairās vai jāsamazina pārmērīga saules gaismas iedarbība (ieskaitot kalnu sauli un solāriju).

#### Keratoakantoma, bazālo šūnu karcinoma, Bovera slimība, plakanšūnu karcinoma

Pēcregistrācijas klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) un pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par radušos keratoakantomu, bazālo šūnu karcinomu, Bovera slimību, plakanšūnu karcinomu ārstēšanas laukumā laika diapazonā, sākot no nedēļas līdz mēnesim pēc ingenola mebutāta gela lietošanas. Ingenola mebutāts ir piesardzīgi jālieto pacientiem ar ļaundabīgu ādas vēzi anamnēzē. Veselības aprūpes speciālistiem jāiesaka pacientiem būt modriem attiecībā uz jebkādiem bojājumiem ārstēšanas laukumā un nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, tiklīdz tādi rodas.

#### Aktīniskās keratozes ārstēšana

Bojājumiem, kas nav klīniski tipiski aktīniskai keratozei vai rada aizdomas par malignitāti, jāveic biopsija piemērotas ārstēšanas noteikšanai.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā Picato neuzsūcas sistēmiski, mijiedarbība ar sistēmiski absorbētām zālēm tiek uzskatīta par maz iespējamu.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par ingenola mebutāta lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja nelielu toksicitāti embrijam un auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā Picato neuzsūcas sistēmiski, risks cilvēkiem, apstrādot ādu ar ingenola mebutātu, tiek uzskatīts par maz iespējamu. Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no Picato lietošanas grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Tā kā Picato neuzsūcas sistēmiski, ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, nav paredzama. Mātei, kas bato ar krūti, ir jānorāda, ka jāizvairās no viņas jaundzimušā/zīdaiņa saskares ar apstrādāto vietu 6 stundas pēc Picato uzklāšanas.

##### Fertilitāte

Ar ingenola mebutātu nav veikti fertilitātes pētījumi.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Picato neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma īpašību raksturojuma kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir vietējas ādas reakcijas, tostarp eritēma, atslāņošanās/lobīšanās, kreveles veidošanās, pietūkums, pūslīšu/pūtīšu veidošanās un erozija/čūlu veidošanās ingenola mebutāta gela uzklāšanas vietā (MedDRA terminus skatīt 1. tabulā). Pēc ingenola mebutāta uzklāšanas vairumam pacientu (>95%) novēroja vienu vai vairākas vietējas ādas reakcijas. Ir ziņots par infekcijām lietošanas vietā, ārstējot seju un skalpu.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā parādīta Picato 150 µg/g vai 500 µg/g iedarbība uz 499 pacientiem ar aktīvo keratozi, kurus ārstēja četros ar nesējvielu kontrolētos 3. fāzes pētījumos, kuros bija iesaistīti kopumā 1002 pacienti un ziņojumi pēcreģistrācijas periodā. Pacienti saņēma lokālu ārstēšanu (25 cm<sup>2</sup> laukumā) ar Picato koncentrācijā 150 µg/g vai 500 µg/g, vai nesējvielu vienreiz dienā attiecīgi 3 vai 2 dienas pēc kārtas.

Turpmāk ievietotajā tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu un anatomiskās lokalizācijas klasifikācijai.

Biežums definēts atbilstoši šādam iedalījumam:

ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai</b>		
	<b>Biežums</b>	
<b>Orgānu sistēmas klase</b>	<b>Seja un skalps</b>	<b>Rumpis un</b>
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		
Pūtītes uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Infekcija uzklāšanas vietā	Bieži	
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>		
Paaugstināta jutība (arī angioedēma)	Retāk	Retāk
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		
Galvassāpes	Bieži	
<b>Acu bojājumi*</b>		
Acu plakstiņu tūska	Bieži	
Periorbitālā tūska	Bieži	
Ķīmisku faktoru izraisīts konjunktivīts, radzenes apdegums**	Retāk	Retāk
Sāpes acī	Retāk	
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		
Erozija uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pūslīši uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pietūkums uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Lobīšanās uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Krevels uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Eritēma uzklāšanas vietā	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sāpes uzklāšanas vietā***	Ļoti bieži	Bieži
Nieze uzklāšanas vietā	Bieži	Bieži
Kairinājums uzklāšanas vietā	Bieži	Bieži
Izdalījumi uzklāšanas vietā	Retāk	
Parestēzijas uzklāšanas vietā	Retāk	Retāk
Čūla uzklāšanas vietā	Retāk	Retāk
Pigmentācijas izmaiņas uzklāšanas vietā	Retāk	Retāk



Siltuma sajūta uzklāšanas vietā		Retāk
Rētas veidošanās uzklāšanas vietā	Reti	Reti

\*: sejas un skalpa pietūkums uzklāšanas vietā var pārvietoties uz acs apvidu.

\*\* : nejausa iedarbība uz acīm – pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par ķīmisku faktoru izraisītu konjunktivītu un radzenes apdegumu, kas bija saistīti ar nejausu iedarbību uz acīm (lai novērstu iedarbību uz acīm, skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

\*\*\*: tostarp dedzināšana uzklāšanas vietā.

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

Vietējo ādas reakciju biežums, kuras novēroja ar biežumu >1% “uz sejas/skalpa” un “uz rumpja/ekstremitātēm”, attiecīgi bija šāds: eritēma uzklāšanas vietā (94% un 92%), lobīšanās uzklāšanas vietā (85% un 90%), krevele uzklāšanas vietā (80% un 74%), pietūkums uzklāšanas vietā (79% un 64%), pūslīši uzklāšanas vietā (13% un 20%), pūtītes uzklāšanas vietā (43% un 23%) un erozija uzklāšanas vietā (31% un 25%).

Smagas ādas reakcijas novēroja ar 29% biežumu uz sejas un skalpa un ar 17% biežumu uz rumpja un ekstremitātēm. Smago ādas reakciju biežums, kuras novēroja ar biežumu >1% “uz sejas/skalpa” un “uz rumpja/ekstremitātēm”, attiecīgi bija šāds: eritēma uzklāšanas vietā (24% un 15%); lobīšanās uzklāšanas vietā (9% un 8%); krevele uzklāšanas vietā (6% un 4%); pietūkums uzklāšanas vietā (5% un 3%); pūtītes uzklāšanas vietā (5% un 1%).

#### Ilgtermiņa novērošana

Papildus 12 mēnešus ilgi novēroja kopā 198 pacientus ar pilnīgu izveseļošanu 57. dienā (184 apstrādāti ar Picato un 14 apstrādāti ar nesējvielu). Citā pētījumā 329 pacienti, kuri sākotnēji tika ārstēti ar krioterapiju uz sejas/skalpa, pēc trim nedēļām tika randomizēti ārstēšanai ar zālēm Picato 150 mcg/g (n=158) vai ar nesējvielu (n=150) 3 dienas tajā pašā apstrādes laukumā. 149 pacienti Picato grupā un 140 pacienti nesējvielas grupā tika novēroti 12 mēnešus. Turpmākajā pētījumā ar Picato 150 µg/g sākotnēji tika ārstēti 450 pacienti, no kuriem 134 pacienti tika randomizēti otrajam ārstēšanas kursam ar Picato 150 µg/g, un pēc pirmās terapijas pacienti tika novēroti līdz 12 mēnešiem. Šie rezultāti nemainīja Picato drošuma īpašību raksturojumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Picato pārdozēšana var izraisīt vietējo ādas reakciju palielinātu biežumu. Pārdozēšanas kontrolei ir jāietver klīnisko simptomu ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: dermatoloģijā lietojamās antibiotikas un ķīmijterapeitiskie līdzekļi, citi ķīmijterapeitiskie līdzekļi, ATKĶ kods: D06BX02.

#### Darbības mehānisms

Ingenola mebutāta darbības mehānisms, lietojot aktīniskās keratozes ārstēšanai, nav pilnībā raksturots. *In vivo* un *in vitro* modeļos ingenola mebutāts ir uzrādījis duālu darbības mehānismu: 1) vietējā bojājuma šūnu bojāejas indukcija un 2) iekaisuma reakcijas veicināšana, ko raksturo iekaisuma mediatoru citokīnu un hemokīnu vietēja veidošanās un imūnkompetentu šūnu infiltrācija.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Divu klīnisko pētījumu rezultāti ingenola mebutāta bioloģisko efektu noskaidrošanai parādīja, ka vietēja lietošana izraisa epidermas nekrozi un plašu iekaisuma reakciju apstrādātās ādas epidermā un dermas augšējā slānī, kurā dominē infiltrējušās T šūnas, neitrofili un makrofāgi. Nekrozi dermā novēroja reti.

Apstrādāto vietu ādas biopsiju gēnu ekspresijas profili norāda uz iekaisuma reakcijām un reakciju uz ievainojumu, kas saskan ar histoloģiskiem novērtējumiem.

Apstrādātās ādas neinvazīva izmeklēšana ar atstaroto konfokālo mikroskopiju parādīja, ka ingenola mebutāta izraisītās ādas izmaiņas ir atgriezeniskas, ar gandrīz visu mērīto parametru pilnīgu normalizāciju 57. dienā pēc apstrādes, ko apstiprina arī klīniskās atradnes un pētījumi ar dzīvniekiem.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Picato 150 µg/g efektivitāti un drošumu, uzklājot uz sejas vai skalpa 3 dienas pēc kārtas, pētīja divos dubultmaskētos, ar nesējvielu kontrolētos klīniskajos pētījumos, iesaistot 547 pieaugušus pacientus. Līdzīgi Picato 500 µg/g efektivitāti un drošumu, uzklājot uz rumpja un ekstremitātēm 2 dienas pēc kārtas, pētīja divos dubultmaskētos, ar nesējvielu kontrolētos klīniskajos pētījumos, iesaistot 458 pieaugušus pacientus. Pētījumu turpinājumā pacienti piedalījās 8 nedēļas ilgā apsekošanā, kuras laikā viņi ieradās uz klīnisku novērošanu un drošuma uzraudzību. Efektivitāti, ko noteica ar pilnīgas vai daļējas izzušanas pakāpi, kā arī vidējo procentuālo samazināšanos novērtēja 57. dienā (skatīt 2. tabulu).

Pacientiem bija 4 līdz 8 klīniski tipiski, redzami, atsevišķi, nehiperkeratotiski, nehipertrofēti aktīniskās keratozes bojājumi nepārtrauktā 25 cm<sup>2</sup> apstrādes laukumā uz sejas vai skalpa, vai uz rumpja un ekstremitātēm. Katrā plānotajā devas uzklāšanas dienā pētāmais gels tika uzklāts visam apstrādes laukumam.

Piemērotības līmenis bija augsts, šos pētījumus pabeidza 98% pacientu.

Pētījuma pacientu vecums bija robežās no 34 līdz 89 gadiem (vidējais diviem stiprumiem, atbilstoši, 64 un 66 gadi) un 94% bija I, II vai III Fitzpatricka (Fitzpatrick) ādas tips.

Pacientiem, kurus ārstēja ar Picato, 57. dienā bija augstāki pilnīgas un daļējas izzušanas rādītāji nekā pacientiem, kurus ārstēja ar nesējvielas gelu ( $p < 0,001$ ). Mediānā procentuālā aktīniskās keratozes bojājumu samazināšanās grupā, kuru ārstēja ar ingenola mebutātu, bija augstāka, salīdzinot ar nesējvielas grupu (skatīt 2. tabulu).

**2. tabula. Pētāmo personu rādītāji ar pilnīgu vai daļēju aktīniskās keratozes bojājumu izzušanu un bojājumu samazinājuma procentu mediānu (%)**

	Seja un skalps		Rumpis un ekstremitātes	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Nesējviela (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Nesējviela (n=232)
Pilnīgas izzušanas rādītājs <sup>a</sup>	42,2% <sup>d</sup>	3,7%	34,1% <sup>d</sup>	4,7%
Daļējas izzušanas rādītājs <sup>b</sup> (≥ 75%)	63,9% <sup>d</sup>	7,4%	49,1% <sup>d</sup>	6,9%
Samazināšanās mediāna % <sup>c</sup>	83%	0%	75%	0%

<sup>a</sup> Pilnīgas izzušanas rādītājs tika definēts kā pacientu daļa % bez klīniski redzamiem (0) aktīniskās keratozes bojājumiem apstrādātajā laukumā.

<sup>b</sup> Daļējas izzušanas rādītājs tika definēts kā pacientu daļa %, kuriem bija izzuduši 75% vai vairāk no sākotnējiem aktīniskās keratozes bojājumiem.

<sup>c</sup> Aktīniskās keratozes bojājumu samazināšanās mediāna (%), salīdzinot ar sākotnējo.

<sup>d</sup>  $p < 0,001$ ; salīdzinājumā ar nesējvielu, izmantojot apstrādes, pētījuma un anatomiskās lokalizācijas loģistikās regresijas analīzi.

Efektivitātes līmenis bija dažāds individuālās anatomiskajās lokalizācijās. Katrā lokalizācijā pilnīgas un daļējas izzušanas biežums bija augstāks grupā, kuru ārstēja ar ingenola mebutātu, salīdzinot ar nesējvielas grupu (skatīt 3. un 4. tabulu).

<b>3. tabula. Pacientu skaits un procents (95% TI) ar pilnīgu un daļēju izzušanu 57. dienā anatomiskajā lokalizācijā seja un skalps</b>				
	<b>Pilnīga izzušana</b>		<b>Daļēja izzušana (≥ 75%)</b>	
	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Nesējviela (n=270)</b>	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Nesējviela (n=270)</b>
Seja	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Skalps	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

<b>4. tabula. Pacientu skaits un procents (95% TI) ar pilnīgu un daļēju izzušanu 57. dienā anatomiskajā lokalizācijā rumpis un ekstremitātes</b>				
	<b>Pilnīga izzušana</b>		<b>Daļēja izzušana (≥ 75%)</b>	
	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Nesējviela (n=232)</b>	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Nesējviela (n=232)</b>
Roka	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Plaukstas ārpuse	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Krūškurvis	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Cita <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>Cita ietver plecu, muguru, kāju.

Picato 150 µg/g 3 dienu ārstēšanas vai Picato 500 µg/g 2 dienu ārstēšanas drošumu izvērtēja līdz 57. dienai, un lielākā daļa ziņoto nevēlamo blakusparādību un lokālo ādas reakciju bija vieglas līdz vidējas intensitātes un tās visas izzuda bez sekām.

Konstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības pacientiem novērotajos rezultātos par labu pacientiem, kas saņēma Picato, salīdzinot ar nesējvielas gelu saņēmušajiem pacientiem. Augstākus vidējos pacientu globālās apmierinātības rādītājus, kas norāda uz augstāku vispārējās apmierinātības līmeni, novēroja ingenola mebutāta grupās, salīdzinot ar nesējvielas grupām ( $p < 0,001$ ), salīdzināšanai izmantojot anketu par apmierinātību ar ārstēšanas zālēm (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM).

#### *Ilglaiīgā efektivitāte*

Lai novērtētu ilgstošu efektivitāti, ņemot vērā aktīvās keratozes bojājumu atjaunošanos ārstējamā laukumā un drošumu pacientiem, kas bija ārstēti ar Picato, veica trīs prospektīvus, 1 gadu ilgus ilglaicīgās novērošanas pētījumus. Vienā pētījumā iekļāva pacientus, kurus ārstēja ar Picato 150 µg/g uz sejas vai skalpa 3 dienas, un divos pētījumos iekļāva pacientus, kurus ārstēja ar Picato 500 µg/g uz rumpja vai ekstremitātēm 2 dienas. Ilglaicīgās pārbaudes pētījumā iekļāva tikai tos pacientus, kuriem panāca pilnīgu izzušanu apstrādes laukumā 3. fāzes pētījuma nobeigumā (57. dienā). Pacientus pārbaudīja ik pēc 3 mēnešiem 12 mēnešus ilgi (skatīt 5. tabulu).

<b>5. tabula. Aktīvās keratozes bojājumu atjaunošanās rādītājs</b>		
	<b>Picato 150 µg/g gel Seja un skalps (n=108)</b>	<b>Picato 500 µg/g gel Rumpis un ekstremitātes (n=76<sup>c</sup>)</b>
Atjaunošanās rādītājs 12 mēnešu laikā KM novērtējums (95% TI) <sup>a</sup>	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)

Bojājumu atjaunošanās rādītājs <sup>b</sup> 12 mēnešu laikā Vidējais (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
<sup>a</sup> Atjaunošanās rādītājs ir Kaplana-Meiera (KM) aprēķinātais rādītājs pētījuma subjekta apmeklējuma datumā, izteikts procentos (95% TI). Atjaunošanās tika definēta kā jebkāds identificējams aktīvās keratozes bojājums iepriekš apstrādātajā laukumā pacientiem, kuriem iepriekšējos 3. fāzes pētījumos bija panākta pilnīga bojājumu izzušana 57. dienā. <sup>b</sup> Atjaunošanās rādītāju pēc bojājumiem katram pacientam definēja kā aktīvās keratozes bojājumu skaitu pēc 12 mēnešiem attiecību pret <i>sākotnējo</i> bojājumu skaitu iepriekšējos 3. fāzes pētījumos. <sup>c</sup> No šiem 38 pētāmie pacienti iepriekš tika ārstēti ar nesējvielu kontrolētā 3. fāzes pētījumā, un 38 pētāmie pacienti tika iepriekš ārstēti nekontrolētā 3. fāzes pētījumā.		

#### Plakanšūnu karcinomas attīstības risks

Aktīvās keratozes klīniskajos pētījumos ar ingenola mebutāta gelu pētījuma beigās (57. dienā) plakanšūnu karcinomas (PK) rādītājs, ko novēroja apstrādes laukumā, pacientiem, kurus ārstēja ar ingenola mebutāta gelu (0,3%, 3 no 1165 pacientiem) bija salīdzināms ar pacientu skaitu, kurus ārstēja ar nesējvielu (0,3%, 2 no 632 pacientiem).

Trijos prospektīvos ilglaicīgas novērošanas 1 gadu ilgos apsekošanas pētījumos apstrādes laukumā PK nenovēroja nevienam pacientam (0 no 184 pacientiem, kurus iepriekš ārstēja ar ingenola mebutāta gelu).

#### Pieredze ar vairāk nekā vienu ārstēšanas kursu

Dubultaklā, ar nesējvielu kontrolētā pētījumā tika veikti ne vairāk kā divi ārstēšanas ar Picato 150 µg/g kursi 450 pacientiem ar 4–8 aktīvās keratozes bojājumiem 25 cm<sup>2</sup> apstrādes laukumā uz sejas vai skalpa. Pacienti, kuriem pirmajā ārstēšanas kursā pēc 8 nedēļām neizzuda visi aktīvās keratozes bojājumi apstrādes laukumā, tika randomizēti otram kursam ārstēšanai ar Picato vai nesējvielu. Pacienti, kuriem pirmajā ārstēšanas kursā novēroja pilnīgu bojājumu izzušanu, tika novērtēti 26. un 44. nedēļā, un tie, kuriem apstrādes laukumā radās recidīvs, tika randomizēti otrajam ārstēšanas kursam. Visiem pacientiem efektivitātes novērtējums tika veikts 8 nedēļas pēc randomizācijas. Atvērtā pirmajā ārstēšanas kursā pilnīgas izzušanas rādītājs bija 62% (277/450). Randomizētā, aklā otrā ārstēšanas kursa rezultāti ir norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Laukuma bojājuma pilnīga izzušana <sup>a</sup> 8 nedēļas pēc randomizācijas un 12. mēnesī				
	Laukuma nepakļāvība <sup>c</sup>		Laukuma recidīvs <sup>d</sup>	
	Picato gels 150 µg/g (n=92)	Nesējviela (n=49)	Picato gels 150 µg/g (n=42)	Nesējviela (n=20)
8 nedēļas pēc randomizācijas	47% (43) (p=0,001 <sup>b</sup> )	18% (9)	60% (25) (p=0,013 <sup>b</sup> )	25% (5)
12. mēnesis	18% (17) (p=0,016 <sup>b</sup> )	4% (2)	31% (13) (p=0,10 <sup>b</sup> )	15% (3)
<sup>a</sup> Pilnīgas izzušanas rādītājs tika definēts kā pacientu daļa bez klīniski redzamiem (0) aktīvās keratozes bojājumiem apstrādes laukumā. <sup>b</sup> Picato gela 150 µg/g <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> tests salīdzināts ar nesējvielu, kas pielāgota anatomiskajai vietai (seja/skalps) un valstij. <sup>c</sup> Pacienti, kuriem pirmajā ārstēšanas kursā neizzuda visi aktīvās keratozes bojājumi apstrādes laukumā. <sup>d</sup> Pacienti, kuriem pirmajā ārstēšanas kursā izzuda visi aktīvās keratozes bojājumi un kuriem apstrādes laukumā parādījās recidīvs 26. vai 44. nedēļā.				

#### Aktīvās keratoze uz sejas un skalpa, secīga lietošana pēc krioterapijas

Divu grupu pētījumā 329 pieaugušie pacienti ar aktīvo keratozi uz sejas un skalpa tika randomizēti ārstēšanai ar Picato 150 µg/g gelu vai nesējvielu 3 nedēļas pēc krioterapijas visiem redzamajiem bojājumiem apstrādes laukumā. Pētījumā tika iesaistīti pacienti ar 4 līdz 8 klīniski tipiskiem, redzamiem, atsevišķiem nehipertrofētiem un nehiperkeratotiskiem aktīvās keratozes bojājumiem nepārtrauktā 25 cm<sup>2</sup> apstrādes laukumā.

Vienpadsmit nedēļas pēc ārstēšanas sākuma, proti, 8 nedēļas pēc Picato gela vai nesējvielas lietošanas pilnīgas izzušanas, rādītājs bija 61% pacientiem, kuri randomizēti Picato gelam, un 49% pacientiem, kuri randomizēti nesējvielas grupā. 12. mēnesī pilnīgas izzušanas rādītājs šajās grupās bija attiecīgi 31% un 19%. Aktīniskās keratozes gadījumu procentuālais samazinājums Picato grupā bija 83% 11. nedēļā un 57% 12. mēnesī, bet nesējvielas grupā tas bija 78% 11. nedēļā un 42% 12. mēnesī. Aktīniskās keratozes gadījumu vidējais skaits Picato grupā ārstēšanas sākumā bija 5,7, savukārt 11. nedēļā – 0,8 un 12. mēnesī – 0,9 salīdzinājumā ar 5,8, 1,0 un 1,2 nesējvielas grupā šajos periodos. Pētījuma drošuma rezultāti bija pielīdzināmi Picato 150 µg/g gela kā monoterapijas līdzekļa drošuma profilam.

#### *Pieredze, apstrādājot lielāku laukumu*

Dubultmaskētā, ar nesējvielu kontrolētā pētījumā sistēmiskās reakcijas novērtēšanai, Picato 500 µg/g no 4 tūbiņām uzklāja uz 100 cm<sup>2</sup> nepārtraukta apstrādes laukuma 2 dienas pēc kārtas. Rezultāti parādīja, ka nenotiek sistēmiska uzsūkšanās.

Picato 500 µg/g bija labi panesams, uzklājot 100 cm<sup>2</sup> lielam nepārtrauktam apstrādes laukumam uz rumpja un ekstremitātēm.

Dubultmaskētā, ar nesējvielu kontrolētā pētījumā pacientiem ar aktīnisko keratozi uz rumpja un ekstremitātēm pētāmā produkta ar ingenola mebutātu gels 600 µg/g tika uzklāts reizi dienā 2, 3 vai 4 dienas pēc kārtas uz 250 cm<sup>2</sup> ādas laukuma. Pētījumā tika iesaistīta liela grupa pacientu ar smagiem saules izraisītiem ādas bojājumiem. 12 no 163 pētāmajiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar ingenola mebutāta pētāmo produktu, tika ziņots par 16 ādas audzēja gadījumiem apstrādes laukumā (1 PK gadījums, 1 Boverna slimības gadījums un 14 keratoakantomu gadījumi saskaņā ar centralizētu patoloģijas pārskatu), salīdzinot ar 0/61 nesējvielas grupā.

#### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Picato visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar aktīnisko keratozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

#### Gados vecākas personas

No 1165 pacientiem, kurus ārstēja ar Picato aktīniskās keratozes klīniskajos pētījumos ar ingenola mebutāta gelu, 656 pacienti (56%) bija 65 gadus veci un vecāki, bet 241 pacients (21%) bija 75 gadus veci un vecāki. Starp jaunākiem un vecākiem pacientiem nenovēroja atšķirības drošumā vai efektivitātē.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Ingenola mebutāta un tā metabolītu sistēmiskās farmakokinētikas īpašības cilvēkiem nav raksturotas tādēļ, ka pēc lietošanas uz ādas asinīs nav novērojams kvantitatīvi izmērāms līmenis.

#### Uzsūkšanās

Kad Picato 500 µg/g no 4 tūbiņām uzklāja aktīniskās keratozes pacientiem uz 100 cm<sup>2</sup> liela laukuma apakšdelma dorsālajā virsmā vienreiz dienā 2 dienas pēc kārtas, nenovēroja sistēmisku uzsūkšanos noteikšanas robežas (0,1 ng/ml) līmenī vai augstākā.

*In vitro* pētījuma rezultāti parādīja, ka ingenola mebutāts ne nomāc, ne inducē cilvēka citohroma P450 izoformas.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskie drošuma pētījumi parādīja, ka ingenola mebutāta gela lietošana uz ādas ir labi panesama, ar visu ādas kairinājumu atgriezeniskumu un niecīgu sistēmiskās toksicitātes risku ieteicamajos lietošanas apstākļos.

Žurkām ingenola mebutāts nebija saistāms ar iedarbību uz augļa attīstību, ievadot I/V devas līdz 5 µg/kg/dienā (30 µg/m<sup>2</sup>/dienā). Trušiem nenovēroja būtiskas anomālijas. Apstrādāto mātīšu augļiem no devas 1 µg/kg/dienā (12 µg/m<sup>2</sup>/dienā) tika novērotas nelielas augļu anomālijas vai izmaiņas.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Izopropilspirts  
Hidroksietilceluloze  
Citronskābes monohidrāts  
Nātrija citrāts  
Benzilspirts  
Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).  
Pēc pirmās atvēršanas jāizmet.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Vienas devas lamināta tūbiņas ar iekšēju augsta blīvuma polietilēna (ABPE) slāni un alumīniju kā barjerslāni. ABPE vāciņi.

Picato 500 µg/g gels ir pieejams kastītē, kas satur 2 tūbiņas ar 0,47 g gela katrā.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/796/002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 15. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 13. jūlijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

Zāles vārds nav reģistrētas



## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### • Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas drošuma pētījums: Lai turpmāk izmeklētu apstrādes vietas ādas malignitātes biežumu, it īpaši plakanšūnu karcinomu, RAĪ ir jāveic randomizēts, dubultakls pētījums pacientiem, kurus ārstēja ar ingenola mebutātu, salīdzinājumā ar nesējvielu kontroli vismaz 18 mēnešu ilgā novērošanā un jāiesniedz tā rezultāti. Pētījumam ir jānotiek saskaņā ar apstiprināto protokolu.	2024. gada 31. decembris
Gala pētījuma ziņojuma iesniegšanas datums:	
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums: Lai izmeklētu ādas malignitātes (plakanšūnu karcinomas, Bovera slimības, bazālo šūnu karcinomas, keratoakantomas, ļaundabīgas melanomas) pakāpi pacientiem ar aktīnisko keratozi, kurus ārstēja ar ingenola mebutātu, RAĪ ir jāveic kohortas pētījums, salīdzinot pacientus, kurus ārstēja ar ingenola mebutātu, un pacientus,	

kurus ārstēja ar citām aktīvās keratozes ārstēšanas metodēm, un jāiesniedz tā rezultāti.	2020. gada 31. decembris
Gala pētījuma ziņojuma iesniegšanas datums:	

Zāles vairs nav reģistrētas

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE AR 150 mikrogrami/g GELU**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Picato 150 mikrogrami/g gels  
ingenoli mebutas

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens grams gela satur 150 mikrogramus ingenola mebutāta. Katra tūbiņa (0,47 g gela) satur 70 mikrogramus ingenola mebutāta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Izopropilspirts  
Hidroksietilceluloze  
Citronskābes monohidrāts  
Nātrija citrāts  
Benzilspirts  
Attīrīts ūdens

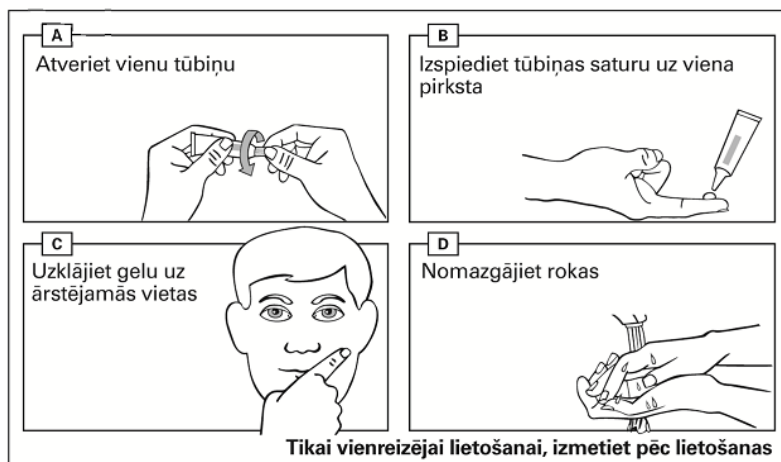
#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

gels  
3 tūbiņas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Lietošanai uz ādas

*Uzdrukāšanai uz kastītes vāciņa iekšpusēs:*



**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/796/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Picato 150 µg/g

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOĻASĪT PERSONA**

PC: {numurs}

SN: {numurs}

NN: {numurs}

Zāles vairs nav reģistrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE AR 500 mikrogrami/g GELU**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Picato 500 mikrogrami/g gels  
ingenoli mebutas

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens grams gela satur 500 mikrogramus ingenola mebutāta. Katra tūbiņa (0,47 g gela) satur 235 mikrogramus ingenola mebutāta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Izopropilspirts  
Hidroksietilceluloze  
Citronskābes monohidrāts  
Nātrija citrāts  
Benzilspirts  
Attīrīts ūdens

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

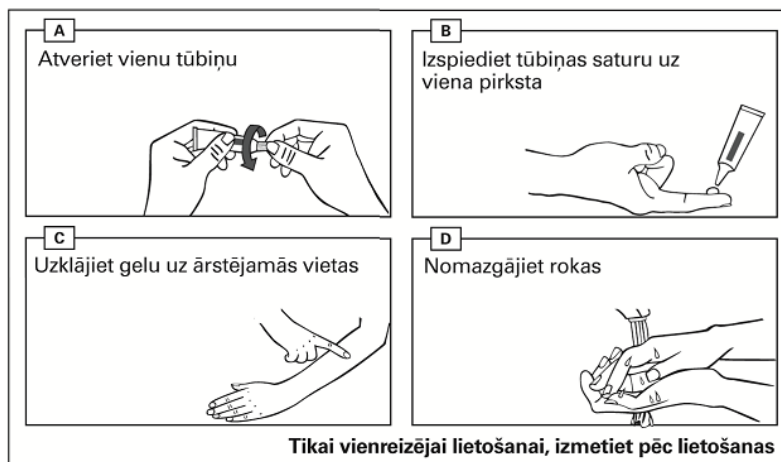
gels  
2 tūbiņas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Lietošanai uz ādas



*Uzdrukāšanai uz kastītes vāciņa iekšpusēs:*



**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/796/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Picato 500 µg/g

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}

SN: {numurs}

NN: {numurs}

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**150 µg/g GELA TŪBIŅA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Picato 150 µg/g gels  
ingenoli mebutas  
Lietošanai uz ādas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,47 g

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**500 µg/g GELA TŪBIŅA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Picato 500 µg/g gels  
ingenoli mebutas  
Lietošanai uz ādas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,47 g

**6. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### **Picato 150 mikrogrami/gramā gels** ingenola mebutāta (ingenoli mebutas)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Picato un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Picato lietošanas
3. Kā lietot Picato
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Picato
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Picato un kādam nolūkam tās lieto**

Picato satur aktīvo vielu ingenola mebutātu.

Šīs zāles lieto pieaugušajiem aktīniskās keratozes, ko sauc arī par saules keratozi, ārstēšanai (uz ādas). Aktīniskās keratozes ir nelīdzeni ādas apvidi, kas novērojami cilvēkiem, kuri dzīves laikā ir pakļauti pārāk ilgai saules iedarbībai. Picato 150 mikrogrami/gramā gelu lieto aktīniskās keratozes ārstēšanai uz sejas un skalpa.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Picato lietošanas**

#### **Nelietojiet Picato šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret ingenola mebutātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Picato lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Nepieļaujiet, ka Picato iekļūst acīs. Pēc gela uzklāšanas rūpīgi nomazgājiet rokas. Ja pieskaraties vietai, uz kuras uzklājāt gelu, vēlreiz nomazgājiet rokas. Raugiet, lai nepārnestu gelu no apstrādātās vietas uz acīm. Nejaušas saskares gadījumā noņemiet gelu, bagātīgi skalojot ar ūdeni, un iespējami ātri vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.
- Nenorijiet šīs zāles. Ja nejauši norijat šīs zāles, iedzeriet daudz ūdens un vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.
- Pirms lietojat šīs zāles, pārliedzieties, ka Jūsu āda ir sadzījususi pēc citu zāļu lietošanas vai ķirurģiskas iejaukšanās. Neuzklājiet Picato uz vaļējām brūcēm vai bojātas ādas.
- Nelietojiet šīs zāles iekšīgi, tuvu acīm, nāšu iekšpusē, ausu iekšienē vai uz lūpām.
- Iespēju robežās izvairieties no saules gaismas (ieskaitot kalnu sauli un solāriju).
- Esiet modri par jebkādiem jauniem zvīņveida sarkaniem plankumiem, vaļējām brūcēm, uztūkumiem vai kārpainiem izaugumiem ārstēšanas laukumā. Ja tādi rodas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.
- Šīs zāles ir paredzētas 25 cm<sup>2</sup> liela laukuma apstrādei trīs dienas.

- Neuzklājiet vairāk gela nekā ārsts Jums ir norādījis.
- Paredzama vietēju ādas reakciju, piemēram, apsārtuma un pietūkuma parādīšanās pēc apstrādes ar šīm zālēm (skatīt 4. punktu). Sazinieties ar savu ārstu, ja šīs vietējās ādas reakcijas kļūst smagas.

### **Bērni un pusaudži**

Bērniem aktīnisko keratozi nenovēro, un šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

### **Citas zāles un Picato**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jūs iepriekš esat lietojis Picato vai līdzīgas zāles, pastāstiet to ārstam pirms ārstēšanas sākuma.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums ir jāizvairās no Picato lietošanas, ja Jums ir iestājusies grūtniecība.

Ja Jūs barojat ar krūti, izvairieties no bērna fiziska kontakta ar apstrādāto vietu 6 stundas pēc šo zāļu uzklāšanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **3. Kā lietot Picato**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir izrakstīti divi dažādi zāļu stiprumi diviem dažādiem apstrādes laukumiem, izrakstītais zāļu stiprums ir jālieto pareizajam apstrādes laukumam. Neuzklājiet Picato 500 mikrogrami/g gelu uz sejas vai skalpa, jo tas var izraisīt intensīvas vietējās ādas reakcijas.

- Aktīniskās keratozes ārstēšanai uz sejas un skalpa lieto vienu tūbiņu Picato 150 mikrogrami/g gela (satur 70 mikrogramus ingenola mebutāta) vienreiz dienā 3 dienas pēc kārtas.

### Lietošanas norādījumi:

- Lietojot šīs zāles, katru reizi atveriet jaunu tūbiņu. Noņemiet tūbiņai vāciņu tieši pirms lietošanas.
- Izspiediet gelu no tūbiņas uz pirkstgala.
- Uzklājiet vienas tūbiņas saturu uz viena 25 cm<sup>2</sup> (piemēram, 5 cm x 5 cm) liela laukuma.
- Saudzīgi ierīvējiet gelu apstrādes laukumā.
- Ļaujiet laukumam nožūt 15 minūtes. Izvairieties pieskarties apstrādes vietai 6 stundas pēc zāļu uzklāšanas.
- Nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm tūlīt pēc gela uzklāšanas un arī starp uzklāšanas reizēm, ja diviem dažādiem apstrādes laukumiem ir izrakstīti divi dažādi zāļu stiprumi.
- Neuzklājiet šīs zāles tūlīt pēc iešanas dušā vai mazāk nekā 2 stundas pirms gulētiešanas laika.
- Nemazgājiet vietas, kurām uzklājāt gelu, vismaz 6 stundas pēc uzklāšanas.
- Neaizskariet apstrādāto vietu pats un neļaujiet citiem vai mājdzīvniekiem pieskarties apstrādes vietai 6 stundas pēc gela uzklāšanas.
- Pēc šo zāļu uzklāšanas nepārklājiet apstrādāto vietu ar gaisu vai ūdeni necaurlaidīgiem pārsējiem.
- Pilnu Picato efektu var novērtēt aptuveni 8 nedēļas pēc apstrādes.



### **Ja lietojat Picato kakla ārstēšanai**

Ja vairāk nekā puse apstrādes virsmas atrodas kakla *augšdaļā*:

- lietojiet Picato 150 mikrogrami/g gelu (sejai un skalpam)

Ja vairāk nekā puse apstrādes virsmas atrodas kakla *apakšdaļā*:

- lietojiet Picato 500 mikrogrami/g gelu (rumpim un ekstremitātēm)

### **Ja esat lietojis Picato vairāk nekā noteikts**

Nomazgājiet laukumu ar ziepēm un ūdeni. Lūdzu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, ja novērojat smagas ādas reakcijas.

### **Ja esat aizmirsis lietot Picato**

Lūdzu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, ja esat aizmirsis lietot Picato.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja, lietojot šīs zāles, novērojat alerģiskas reakcijas, kas var ietvert mutes, mēles vai rīkles pietūkumu, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību. Šī ir retāk novērota blakusparādība.

Pēc šo zāļu lietošanas ļoti iespējams, ka āda, kur tās uzklājāt, var sasarkt, lobīties un pārklāties ar krevēlēm. Šīs blakusparādības visbiežāk parādās vienas dienas laikā pēc šo zāļu uzklāšanas. Blakusparādības var pasliktināties līdz 1 nedēļai pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas. Tās parasti sāks pāriet 2 nedēļu laikā pēc apstrādes uzsākšanas.

Ir iespējamās ādas infekcijas uzklāšanas vietā (ziņotas kā biežas blakusparādības, kas var ietekmēt līdz 1 cilvēkam no 10, uzklājot uz sejas un skalpa).

Ļoti bieži ir saņemti ziņojumi (vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) par pietūkumu uzklāšanas vietā. Sejas vai skalpa pietūkums uzklāšanas vietā var pārvietoties uz acs apvidu.

Ja iepriekš aprakstītie simptomi pastiprinās ilgāk nekā nedēļu pēc šo zāļu pārtraukšanas vai arī ja ir novēroti izdalījumi vai strutas, Jums var būt izpaudusies infekcija un Jums ir jāsažinās ar savu ārstu vai farmaceitu.

### **Visbiežāk novērotās blakusparādības, apstrādājot seju un skalpu:**

**Ļoti bieži novērotās blakusparādības apstrādes vietā, var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- var nodilt daļa no Jūsu ādas ārējā slāņa (erozija);



- tulznas (pūtītes, pūslīši);
- lobīšanās (eksfoliācija);
- kreveles;
- apsārtums dēļ mazo asinsvadu paplašināšanās (eritēma);
- sāpes (tostarp dedzināšana uzklāšanas vietā).

### **Visbiežāk novērotās blakusparādības, apstrādājot rumpi un ekstremitātes:**

#### **Ļoti bieži novērotās blakusparādības, var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- var nodilt daļa no Jūsu ādas ārējā slāņa (erozija);
- tulznas (pūtītes, pūslīši);
- lobīšanās (eksfoliācija);
- kreveles;
- apsārtums dēļ mazo asinsvadu paplašināšanās (eritēma).

### **Citas iespējamās blakusparādības, apstrādājot seju un galvu:**

#### **Bieži novērotās blakusparādības, var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- nieze;
- kairinājums.

Citas blakusparādības:

- pietūkums ap acīm (periorbitālā tūska);
- plakstiņu satūkums (tūska);
- galvassāpes.

#### **Retāk novērotās blakusparādības, var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- durstoša sajūta vai nejutīgums (parestēzija);
- vaļējas brūces (čūla);
- šķidruma izdalījumi (sekrēts);
- ādas krāsas izmaiņas (pigmentācijas izmaiņas).

Citas blakusparādības:

- acu sāpes;
- nejaušas iedarbības izraisīta acs virsmas (radzenes, konjunktīvas) trauma vai kairinājums.

#### **Reti novērotās blakusparādības, var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- rētas veidošanās.

### **Citas iespējamās blakusparādības, apstrādājot rumpi un ekstremitātes:**

#### **Biežas blakusparādības, kas var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- nieze;
- kairinājums;
- sāpes (tostarp dedzināšana uzklāšanas vietā).

#### **Retākas blakusparādības, kas var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- durstoša sajūta vai nejutīgums (parestēzija);
- vaļējas brūces (čūla);
- ādas krāsas izmaiņas (pigmentācijas izmaiņas);
- siltuma sajūta.

Citas blakusparādības:

- nejaušas iedarbības izraisīta acs virsmas (radzenes, konjunktīvas) trauma vai kairinājums.

### **Reti novērotās blakusparādības, var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- rētas veidošanās.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Picato**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc Derīgs līdz un uz tūbiņas pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Tikai vienreizējai lietošanai. Pēc atvēršanas tūbiņas nelietojiet atkārtoti.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Picato satur**

- Aktīvā viela ir ingenola mebutāts. Viens grams gela satur 150 mikrogramus ingenola mebutāta. Katra tūbiņa (0,47 g gela) satur 70 mikrogramus ingenola mebutāta.
- Citas sastāvdaļas ir izopropilspirts, hidroksietilceluloze, citronskābes monohidrāts, nātrija citrāts, benzilspirts, attīrīts ūdens.

### **Picato ārējais izskats un iepakojums**

Picato 150 mikrogrami/g gels ir dzidrs un bezkrāsains, un katrā kastītē ir 3 tūbiņas ar 0,47 g gela katrā.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Zāles vairs nav reģistrētas

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### **Picato 500 mikrogrami/gramā gels** ingenola mebutāta (ingenoli mebutas)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Picato un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Picato lietošanas
3. Kā lietot Picato
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Picato
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Picato un kādam nolūkam tās lieto**

Picato satur aktīvo vielu ingenola mebutātu.

Šīs zāles lieto pieaugušajiem aktīniskās keratozes, ko sauc arī par saules keratozi, ārstēšanai (uz ādas) ārstēšanai. Aktīniskās keratozes ir nelīdzeni ādas apvidi, kas novērojami cilvēkiem, kuri dzīves laikā ir pakļauti pārāk ilgai saules iedarbībai. Picato 500 mikrogrami/gramā gelu lieto aktīniskās keratozes ārstēšanai uz rumpja un ekstremitātēm.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Picato lietošanas**

#### **Nelietojiet Picato šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret ingenola mebutātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Picato lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Nepieļaujiet, ka Picato iekļūst acīs. Pēc gela uzklāšanas rūpīgi nomazgājiet rokas. Ja pieskaraties vietai, uz kuras uzklājāt gelu, vēlreiz nomazgājiet rokas. Raugiet, lai nepārnestu gelu no apstrādātās vietas uz acīm. Nejaušas saskares gadījumā noņemiet gelu, bagātīgi skalojot ar ūdeni, un iespējami ātri vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.
- Nenorijiet šīs zāles. Ja nejauši norijat šīs zāles, iedzeriet daudz ūdens un vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.
- Pirms lietojat šīs zāles, pārlicinieties, ka Jūsu āda ir sadzījusī pēc citu zāļu lietošanas vai ķirurģiskas iejaukšanās. Neuzklājiet Picato uz vaļējām brūcēm vai bojātas ādas.
- Nelietojiet šīs zāles iekšķīgi, tuvu acīm, nāšu iekšpusē, ausu iekšienē vai uz lūpām.
- Iespēju robežās izvairieties no saules gaismas (ieskaitot kalnu sauli un solāriju).
- Esiet modri par jebkādiem jauniem zvīņveida sarkaniem plankumiem, vaļējām brūcēm, uztūkumiem vai kārpainiem izaugumiem ārstēšanas laukumā. Ja tādi rodas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.
- Šīs zāles ir paredzētas 25 cm<sup>2</sup> liela laukuma apstrādei divas dienas.
- Neuzklājiet vairāk gela nekā ārsts Jums ir norādījis.

- Paredzama vietēju ādas reakciju, piemēram, apsārtuma un pietūkuma, parādīšanās pēc apstrādes ar šīm zālēm (skatīt 4. punktu). Sazinieties ar savu ārstu, ja šīs vietējās ādas reakcijas kļūst smagas.

### **Bērni un pusaudži**

Bērniem aktīnisko keratozi nenovēro, un šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

### **Citas zāles un Picato**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jūs iepriekš esat lietojis Picato vai līdzīgas zāles, pastāstiet to ārstam pirms ārstēšanas sākuma.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jums ir jāizvairās no Picato lietošanas, ja Jums ir iestājusies grūtniecība.

Ja Jūs barojat ar krūti, izvairieties no bērna fiziska kontakta ar apstrādāto vietu 6 stundas pēc šo zāļu uzklāšanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **3. Kā lietot Picato**

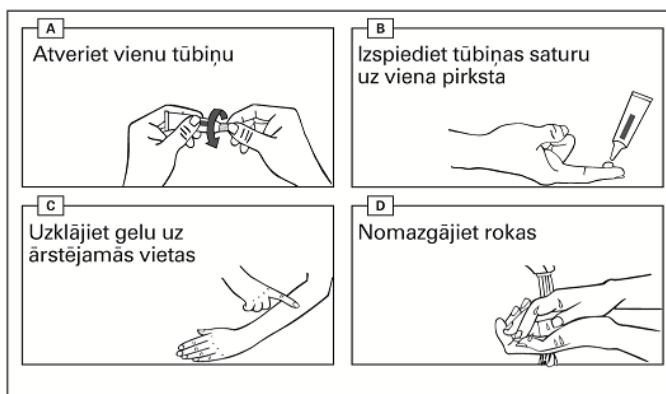
Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir izrakstīti divi dažādi zāļu stiprumi diviem dažādiem apstrādes laukumiem, izrakstītais zāļu stiprums ir jālieto pareizajam apstrādes laukumam. Neuzklājiet Picato 500 mikrogrami/g gelu uz sejas vai skalpa, jo tas var izraisīt intensīvas vietējās ādas reakcijas.

- Aktīniskās keratozes ārstēšanai uz rumpja un ekstremitātēm lieto vienu tūbiņu Picato 500 mikrogrami/g gela (satur 235 mikrogramus ingenola mebutāta) vienreiz dienā 2 dienas pēc kārtas.

### Lietošanas norādījumi:

- Lietojot šīs zāles, katru reizi atveriet jaunu tūbiņu. Noņemiet tūbiņai vāciņu tieši pirms lietošanas.
- Izspiediet gelu no tūbiņas uz pirkstgala.
- Uzklājiet vienas tūbiņas saturu uz viena 25 cm<sup>2</sup> (piemēram, 5 cm x 5 cm) liela laukuma.
- Saudzīgi ierīvējiet gelu apstrādes laukumā.
- Ļaujiet laukumam nožūt 15 minūtes. Izvairieties pieskarties apstrādes vietai 6 stundas pēc zāļu uzklāšanas.
- Nomazgājiet rokas ar ūdeni un ziepēm tūlīt pēc gela uzklāšanas un arī starp uzklāšanas reizēm, ja diviem dažādiem apstrādes laukumiem ir izrakstīti divi dažādi zāļu stiprumi. Ja jūs apstrādājat plaukstas, jānomazgā tikai tas pirkstgals, kuru izmantojāt gela uzklāšanai.
- Neuzklājiet šīs zāles tūlīt pēc iešanas dušā vai mazāk nekā 2 stundas pirms gulētiešanas laika.
- Nemazgājiet vietas, kurām uzklājāt gelu, vismaz 6 stundas pēc uzklāšanas.
- Neaizskariet apstrādāto vietu pats un neļaujiet citiem vai mājdzīvniekiem pieskarties apstrādes vietai 6 stundas pēc gela uzklāšanas.
- Pēc šo zāļu uzklāšanas nepārklājiet apstrādāto vietu ar gaisu vai ūdeni necaurlaidīgiem pārsējiem.
- Pilnu Picato efektu var novērtēt aptuveni 8 nedēļas pēc apstrādes.



### **Ja lietojat Picato kakla ārstēšanai**

Ja vairāk nekā puse apstrādes virsmas atrodas kakla *augšdaļā*:

- lietojiet Picato 150 mikrogrami/g gelu (sejai un skalpam)

Ja vairāk nekā puse apstrādes virsmas atrodas kakla *apakšdaļā*:

- lietojiet Picato 500 mikrogrami/g gelu (rumpim un ekstremitātēm)

### **Ja esat lietojis Picato vairāk nekā noteikts**

Nomazgājiet laukumu ar ziepēm un ūdeni. Lūdzu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, ja novērojat smagas ādas reakcijas.

### **Ja esat aizmirsis lietot Picato**

Lūdzu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu, ja esat aizmirsis lietot Picato.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja, lietojot šīs zāles, novērojat alerģiskas reakcijas, kas var ietvert mutes, mēles vai rīkles pietūkumu, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību. Šī ir retāk novērota blakusparādība.

Pēc šo zāļu lietošanas ļoti iespējams, ka āda, kur tās uzklājāt, var sasarkt, lobīties un pārklāties ar krevēlēm. Šīs blakusparādības visbiežāk parādās vienas dienas laikā pēc šo zāļu uzklāšanas. Blakusparādības var pastiprināties līdz 1 nedēļai pēc šo zāļu lietošanas pabeigšanas. Tās parasti sāks pāriet 4 nedēļu laikā pēc apstrādes uzsākšanas.

Ir iespējamās ādas infekcijas uzklāšanas vietā (ziņotas kā biežas blakusparādības, kas var ietekmēt līdz 1 cilvēkam no 10, uzklājot uz sejas un skalpa).

Ļoti bieži ir saņemti ziņojumi (vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) par pietūkumu uzklāšanas vietā. Sejas vai skalpa pietūkums uzklāšanas vietā var pārvietoties uz acs apvidu.

Ja iepriekš aprakstītie simptomi pastiprinās ilgāk nekā nedēļu pēc šo zāļu pārtraukšanas vai arī ja ir novēroti izdalījumi vai strutas, Jums var būt izpaudusies infekcija un Jums ir jāsažinās ar savu ārstu vai farmaceitu.

### **Visbiežāk novērotās blakusparādības, apstrādājot seju un skalpu:**

**Ļoti bieži novērotās blakusparādības apstrādes vietā, var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- var nodilt daļa no Jūsu ādas ārējā slāņa (erozija);

- tulznas (pūtītes, pūslīši);
- lobīšanās (eksfoliācija);
- kreveles;
- apsārtums dēļ mazo asinsvadu paplašināšanās (eritēma);
- sāpes (tostarp dedzināšana uzklāšanas vietā).

**Visbiežāk novērotās blakusparādības, apstrādājot rumpi un ekstremitātes:**

**Ļoti bieži novērotās blakusparādības, var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- var nodilt daļa no Jūsu ādas ārējā slāņa (erozija);
- tulznas (pūtītes, pūslīši);
- lobīšanās (eksfoliācija);
- kreveles;
- apsārtums dēļ mazo asinsvadu paplašināšanās (eritēma).

**Citas iespējamās blakusparādības, apstrādājot seju un galvu:**

**Bieži novērotās blakusparādības, var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- nieze;
- kairinājums.

Citas blakusparādības:

- pietūkums ap acīm (periorbitālā tūska) ;
- plakstiņu satūkums (tūska) ;
- galvassāpes.

**Retāk novērotās blakusparādības, var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- durstoša sajūta vai nejutīgums (parestēzija);
- vaļējas brūces (čūla);
- šķidruma izdalījumi (sekrēts);
- ādas krāsas izmaiņas (pigmentācijas izmaiņas).

Citas blakusparādības:

- acu sāpes;
- nejaušas iedarbības izraisīta acs virsmas (radzenes, konjunktīvas) trauma vai kairinājums.

**Reti novērotās blakusparādības, var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- rētas veidošanās.

**Citas iespējamās blakusparādības, apstrādājot rumpi un ekstremitātes:**

**Biežas blakusparādības, kas var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- nieze;
- kairinājums;
- sāpes (tostarp dedzināšana uzklāšanas vietā).

**Retākas blakusparādības, kas var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- durstoša sajūta vai nejutīgums (parestēzija);
- vaļējas brūces (čūla);
- ādas krāsas izmaiņas (pigmentācijas izmaiņas);
- siltuma sajūta.



Citas blakusparādības:

- nejaušas iedarbības izraisīta acs virsmas (radzenes, konjunktīvas) trauma vai kairinājums.

### **Reti novērotās blakusparādības, var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem:**

Apstrādes vietā:

- rētas veidošanās.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Picato**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc Derīgs līdz un uz tūbiņas pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Tikai vienreizējai lietošanai. Pēc atvēršanas tūbiņas nelietojiet atkārtoti.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Picato satur**

- Aktīvā viela ir ingenola mebutāts. Viens grams gela satur 500 mikrogramus ingenola mebutāta. Katra tūbiņa (0,47 g gela) satur 235 mikrogramus ingenola mebutāta.
- Citas sastāvdaļas ir izopropilspirts, hidroksietilceluloze, citronskābes monohidrāts, nātrija citrāts, benzilspirts, attīrīts ūdens.

### **Picato ārējais izskats un iepakojums**

Picato 500 mikrogrami/g gels ir dzidrs un bezkrāsains, un katrā kastītē ir 2 tūbiņas ar 0,47 g gela katrā.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Zāles vairs nav reģistrētas

**IV PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS  
NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ingenola mebutāta PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā aktīvās keratozes ārstēšanas nolūku, kas ir ļaundabīga ādas vēža novēršana, un apsverot to ādas audzēju gadījumu skaitu, par ko ziņots, lietojot ingenola mebutātu klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā, *PRAC* ir nopietnas bažas par ādas audzēju riska ietekmi uz Picato ieguvuma un riska līdzsvaru. *PRAC* uzskata, ka ir jāveic visu pieejamo datu, kas saistīti ar ļaundabīgo ādas vēzi, tostarp pētījuma LP0041-63 rezultātu, ietekmes uz Picato ieguvuma un riska līdzsvaru rūpīga pārskatīšana. Papildus ir jālabo zāļu informācija attiecībā uz ingenola mebutāta lietošanu un ļaundabīga ādas vēža risku. *PRAC* arī vienojās, ka šī riska mazināšanai ir nepieciešams izplatīt vēstuli veselības aprūpes speciālistiem (DHPC).

*CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ingenola mebutātu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu ingenola mebutātu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

Zāles vairs nav reģistrētas