

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Picato 150 mikrogramma/gramma ġell

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull gramma ta' ġell fiha 150 µg ta' ingenol mebutate. Kull stoċċ fih 70 µg ta' ingenol mebutate f'0.47 g ta' ġell.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Ġell.

Ġell ċar u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Picato hu indikat għall-kura kutanea ta' keratozi mhux iperkeratotika u keratozi aktinika mhux ipertrofika f'adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Keratozi aktinika fuq il-wiċċ u fuq il-qorriegħa fl-adulti

Stoċċ wieħed ta' Picato 150 µg/g ġell (li fih 70 µg ta' ingenol mebutate) għandu jiġi applikat darba kuljum fuq iż-żona affettwata għal 3 ijiem konsekuttivi.

L-aħjar effett terapewtiku jista' jiġi evalwat madwar 8 ġimgħat wara l-kura.

Kors ripetut ta' kura ta' Picato jista' jingħata jekk rispons inkomplet jiġi osservat f'eżami follow-up wara 8 ġimgħat jew jekk il-leżjonijiet li jkunu kklerjaw f'dan l-eżami jergħu jseħħu f'eżamijiet sussegwenti.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Picato fil-popolazzjoni pedjatrika.

Popolazzjoni anzjana

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti immunokompromessi

Data klinika fuq il-kura f'pazjenti immunokompromessi mhijiex disponibbli, iżda riskji sistemici mhumiex mistennija għax ingenol mebutate ma jiġix assorbit b'mod sistemiku.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kontenut ta' stoċċ wieħed jiksi żona ta' kura ta' 25 cm² (eż. 5 cm x 5 cm). L-istoċċ huwa għal użu ta' darba biss u għandu jintrema wara li jintuża (ara sezzjoni 6.6).

Il-ġell mill-istoċċ għandu jingħafas fuq il-ponta ta' saba' u jindilek b'mod uniformi fuq iż-żona kollha tal-kura, u jithalla jinxef għal 15-il minuta. Il-kontenut ta' stoċċ wieħed għandu jintuża għal żona ta' kura waħda ta' 25 cm².

Biex jintuża darba biss.

Għal kura tal-ġhonq:

Jekk iktar minn nofs iż-żona tal-kura tkun tinsab fil-parti ta' fuq tal-ġhonq, Picato 150 µg/g ġell għandu jintuża għall-pożoloġija tal-wiċċ u l-qorriegħa. Jekk iktar minn nofs iż-żona tal-kura tkun tinsab fil-parti t'isfel tal-ġhonq, Picato 500 µg/g ġell għandu jintuża għall-pożoloġija tat-tronk u l-estrematajiet.

Jekk iż-żona fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa u żona oħra fuq it-tronk jew l-estrematajiet jiġu kkurati fl-istess ħin, allura l-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiżguraw li jużaw qawwiet adattati. Għandu jkun hemm kawtela biex ma jiġix applikat Picato 500 µg/g ġell fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa għax dan jista' jwassal għal incidenza oghla ta' risponsi lokali tal-ġilda.

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jaħslu jdehom bis-sapun u bl-ilma, immedjatament wara li japplikaw Picato, u bejn applikazzjonijiet topiċi jekk żewġ żoni differenti jkunu jehtieġu qawwiet differenti. Jekk ikunu sejrjn jiġu kkurati l-idejn, it-tarf tas-saba' biss li jintuża biex jiġi applikat il-ġell għandu jinhasel. Il-ħasil u l-mess taż-żona kkurata għandu jiġi evitat għal perjodu ta' 6 sigħat wara l-applikazzjoni ta' Picato. Wara dan il-perjodu, iż-żona kkurata tista' tinhasel billi tuża sapuna ħafifa u ilma.

Picato m'għandux jiġi applikat immedjatament wara li wieħed jiehu doċċa jew inqas minn sagħtejn qabel l-irqad.

Iż-żona kkurata m'għandhiex titgħatta b'faxex okklużivi wara li Picato jiġi applikat.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Esponiment tal-ġhajnejn

Il-kuntatt mal-ġhajnejn jista' jikkawża konguntivite kimika u ħruq fil-kornea. Il-pazjenti għandhom jaħslu idejhom bir-reqqa wara li japplikaw il-ġell u wara kwalunkwe kuntatt maż-żona ttrattata, biex jevitaw trasferiment aċċidentali tal-ġell f'ġhajnejhom. Jekk isehh esponiment aċċidentali, l-ġhajnejn għandhom jinhaslu immedjatament b'ammonti kbar ta' ilma, u l-pazjent għandu jfittex kura medika kemm jista' jkun malajr. Disturbi fl-ġhajnejn bħal uġigh fl-ġhajnejn, edema tal-kappell tal-ġhajn u edema periorbitali għandhom jiġu mistennija li jsehhu wara esponiment aċċidentali tal-ġhajnejn għal Picato (ara sezzjoni 4.8).

Inġestjoni

Picato m'għandux jinbela'. Jekk isehh inġestjoni aċċidentali, il-pazjent għandu jixrob ħafna ilma u jfittex kura medika.

Ġenerali

L-ghoti ta' Picato mhuwiex rakkomandat sakemm il-ġilda tkun fieqet mill-kura bi kwalunkwe prodott mediċinali jew kura kirurġika li jkunu intużaw qabel. Picato m'għandux jiġi applikat fuq feriti miftuħin jew ġilda li jkun fiha ġriehi fejn il-barriera tal-ġilda tkun compromessa. Picato m'għandux jintuża qrib l-ghajnejn, fuq in-naħa ta' ġewwa tal-innifsejn, fuq in-naħa ta' ġewwa tal-widnejn jew fuq ix-xufftejn.

Risponsi lokali tal-ġilda

Risponsi lokali tal-ġilda bħal eritema, tqaxxir/tfarfir tal-ġilda, u qxur għandhom jiġu mistennija li jseħħu wara l-applikazzjoni fuq il-ġilda ta' Picato (ara sezzjoni 4.8). Risponsi lokalizzati tal-ġilda huma temporanji u normalment isehħu fi żmien jum mill-bidu tal-kura u jilhq u l-intensità massima tagħhom fi żmien ġimgħa wara li tintemm il-kura. Risponsi lokalizzati tal-ġilda normalment ifiequ fi żmien ġimgħtejn mill-bidu tal-kura meta jiġu kkurati żoni fuq il-wiċċ u l-qorriegħa, u fi żmien 4 ġimgħat mill-bidu tal-kura meta jiġu kkurati żoni fuq it-tronk u l-estremitàjiet. L-effett tal-kura jista' ma jiġix evalwat b'mod adegwat sakemm ir-risponsi lokali tal-ġilda jkunu fiequ.

Espniment għax-xemx

Saru studji biex jiġu evalwati l-effetti ta' irradjazzjoni bil-UV fuq il-ġilda wara applikazzjoni waħda jew applikazzjonijiet multipli ta' ingenol mebutate ġell, 100 µg/g. Ingenol mebutate ġell ma wera l-ebda potenzjal għal irradjazzjoni tad-dawl jew effetti allergiċi għad-dawl. Madankollu, minħaba n-natura tal-marda, esponiment eċċessiv għax-xemx (li jinkludi sunlamps u tanning beds) għandu jiġi evitat jew minimizzat.

Keratoacanthoma, karċinoma taċ-ċelloli bażali, marda ta' Bowen, karċinoma taċ-ċelloli skwamużi
Rapporti ta' keratoacanthoma, karċinoma taċ-ċelloli bażali, marda ta' Bowen, karċinoma taċ-ċelloli skwamużi li jseħħu fiż-żona ta' kura, fejn iż-żmien qabel ma jibda jidher l-effett ivarja minn ġimgħat għal xhur wara l-użu ta' ingenol mebutate ġell, wasslu minn prova klinika ta' wara l-awtorizzazzjoni (ara sezzjoni 5.1) u wara t-tqeghid fis-suq. Ingenol mebutate għandu jiġi użat b'kawtela f'pazjenti li għandhom storja ta' tumuri malinni tal-ġilda. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom javżaw lill-pazjenti tagħhom sabiex jibqgħu vigilanti għall-iżvilupp ta' leżjonijiet fiż-żona ta' kura, u biex f'każ li dawn isehħu jfittxu parir mediku minnufih.

Immanigġjar ta' keratozi aktinika

Leżjonijiet li jkunu klinikament atipici għal keratozi aktinika jew li jkun hemm suspett li huma tumor malinn, għandha ssirilhom bijopsja biex tiġi stabilita kura adattata.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali assorbiti b'mod sistemiku huma kkunsidrati li mhumiex mistennija għax Picato ma jiġix assorbit b'mod sistemiku.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx data jew hemm data limitata dwar l-użu ta' ingenol mebutate f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew tossiċità embriju-fetali hafifa (ara 5.3). Ir-riskji għall-bnedmin li jkunu qed jirċievu kura tal-ġilda b'ingenol mebutate mhumiex meqjusa probabbli li jseħħu għax Picato ma jiġix assorbit b'mod sistemiku. Bħala miżura ta' prekawzjoni, hu preferibbli li l-użu ta' Picato waqt tqala jiġi evitat.

Treddigh

L-ebda effett fuq it-trabi tat-twelid li treddgħu ma hu mistenni għax Picato ma jiġix assorbit b'mod sistemiku. L-omm li tkun qed tredda' għandha tingħata parir li kuntatt fiżiku bejnha u t-tarbija tat-twelid/tifel/tifla zghira tagħha u ż-żona kkurata għandu jiġi evitat għal perjodu ta' 6 sigħat wara l-applikazzjoni ta' Picato.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji dwar il-fertilità b'ingenol mebutate.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Picato m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti li ġew irrapportati b'mod komuni kienu risponsi lokali tal-ġilda li jinkludu eritema, tqaxxir/il-ġilda titfarfar, qxur, nefha, vesikulazzjoni/pustulazzjoni u erożjoni/ulcerazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni ta' ingenol mebutate ġell, ara tabella 1 għat-termini MedDRA. Wara l-applikazzjoni ta' ingenol mebutate, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (>95%) kellhom rispons(i) lokali wiehed jew aktar tal-ġilda. Infezzjoni fis-sit tal-applikazzjoni ġiet irrapportata meta l-wieċ u l-qorriegħa ġew ikkurati.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 1 tirrifletti l-esponiment għal Picato 150 µg/g jew 500 µg/g f'499 pazjent b'keratozi aktinika kkurati f'erba' studji ta' fażi 3 ikkontrollati bi placebo, li fihom kellhom irregistrati total ta' 1002 pazjenti u rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-pazjenti rċievew kura fiż-żona (żona ta' 25 cm²) b'Picato f'konċentrazzjonijiet ta' 150 µg/g jew 500 µg/g jew placebo darba kuljum għal 3 ijiem jew jumejn konsekuttivi rispettivament.

It-tabella hawn taht tippreżenta reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-post anatomiku.

Il-frekwenzi ġew definiti skont il-konvenzjoni li ġejja:
Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi qed jiġu ppreżentati f'ordni ta' severità dejjem tonqos.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi fid-database MedDRA		
	Frekwenza	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Wiċċ u qorriegħa	Tronk u estremitajiet
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Ponot fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Infezzjoni fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni	
Disturbi fis-sistema immuni		
Sensittività eċċessiva (li tinkludi angjoedema)	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		
Ugħiġ ta' ras	Komuni	
Disturbi fl-ġhajnejn*		
Edema fil-kappell tal-ġhajn	Komuni	
Edema periorbitali	Komuni	

Konguntivite kimika, ħruq tal-kornea**	Mhux komuni	Mhux komuni
Ugħigh fl-ghajnejn	Mhux komuni	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Erożjoni fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Vexxikuli fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Nefha fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Qxur fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Skorċa fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Eritema fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Ugħigh fis-sit tal-applikazzjoni***	Komuni ħafna	Komuni
Ħakk fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni	Komuni
Irritazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni	Komuni
Tnixxija fis-sit tal-applikazzjoni	Mhux komuni	
Parestesija fis-sit tal-applikazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni
Ulċera fis-sit tal-applikazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni
Tibdil fil-pigmentazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni
Shana fis-sit tal-applikazzjoni		Mhux komuni
Ċikatriċi fis-sit tal-applikazzjoni	Rari	Rari

*: Nefha fis-sit tal-applikazzjoni fuq il-wieċ jew il-qorriegħa tista' tersaq lejn iż-żona tal-ghajn

** : Esponiment aċċidentali tal-ghajnejn: Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' konguntivite kimika u ħruq tal-kornea b'konnessjoni ma' esponiment aċċidentali tal-ghajnejn ġew riċevuti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għall-prevenzjoni ta' esponiment fl-ghajnejn)

***: Jinkludi ħruq fis-sit tal-applikazzjoni.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

L-inċidenza ta' risponsi lokali tal-ġilda li seħħew f'inċidenza ta' >1% kemm fil-'wiċċ/qorriegħa' u fit-'tronk/estremityajiet' rispettivament huma: eritema fis-sit tal-applikazzjoni (94% u 92%), qxur fis-sit tal-applikazzjoni (85% u 90%), skorċa fis-sit tal-applikazzjoni (80% u 74%), nefha fis-sit tal-applikazzjoni (79% u 64%), vexxikuli fis-sit tal-applikazzjoni (13% u 20%), ponot fis-sit tal-applikazzjoni (43% u 23%) u erożjoni fis-sit tal-applikazzjoni (31% u 25%).

Risponsi lokali severi tal-ġilda seħħew b'inċidenza ta' 29% fuq il-wieċ u l-qorriegħa u b'inċidenza ta' 17% fuq it-tronk u l-estremityajiet. L-inċidenza ta' risponsi severi lokali tal-ġilda li seħħew b'inċidenza ta' >1% kemm fil-'wiċċ/qorriegħa' u t-'tronk/estremityajiet', rispettivament huma: eritema fis-sit tal-applikazzjoni (24% u 15%), qxur fis-sit tal-applikazzjoni (9% u 8%), skorċa fis-sit tal-applikazzjoni (6% u 4%), nefha fis-sit tal-applikazzjoni (5% u 3%), u ponot fis-sit tal-applikazzjoni (5% u 1%).

Follow-up għal tul twil ta' żmien

Total ta' 198 pazjent b'fejqa komplet f'jum 57 (184 ikkurati b'Picato u 14 ikkurati bi placebo) ġew segwiti għal 12-il xahar addizzjonali. Fi studju ieħor, 329 pazjent li ġew ikkurati inizjalment bi krijoterapija fuq il-wieċ/qorriegħa, intgħażlu b'mod każwali wara tliet ġimgħat, jew għal Picato 150 µg/g (n=158) jew placebo (n=150) għal 3 ijiem fl-istess żona. 149 pazjent fil-grupp ta' Picato u 140 fil-grupp tal-placebo ġew segwiti għal 12-il xahar. Fi studju li sar aktar tard, 450 pazjent ġew

ikkurati inizjalment b'Picato 150 µg/g, minn dawn, 134 pazjent intgħażlu b'mod każwali għat-tieni kors b'Picato 150 µg/g, u l-pazjenti ġew segwiti għal sa 12-il xahar wara l-ewwel kura. Dawn ir-riżultati ma bidlux il-profil tas-sigurtà ta' Picato (ara sezzjoni 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva ta' Picato tista' tirriżulta f'żieda fl-inċidenza ta' risponsi lokali tal-ġilda. L-immaniġġjar ta' doża eċċessiva għandu jikkonsisti minn kura ta' sintomi kliniċi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibijotiċi u mediċini kimoterapewtiċi għal użu dermatoloġiku, kimoterapewtiċi oħrajn, Kodiċi ATC: D06BX02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' ingenol mebutate għall-użu f'keratozi aktinika għad irid jiġi kkaratterizzat b'mod sħiħ. Mudelli *in vivo* u *in vitro* wrew mekkaniżmu doppju ta' azzjoni għall-effetti ta' ingenol mebutate: 1) induzzjoni tal-mewt taċ-ċelloli tal-leżjoni lokali u 2) il-promozzjoni ta' rispons infjammatorju kkaratterizzat minn produzzjoni lokali ta' cytokines u chemokines proinfjammatorji u infiltrazzjoni ta' ċelloli immunokompetenti.

Effetti farmakodinamiċi

Ir-riżultati minn żewġ studji kliniċi fuq l-effetti bijoloġiċi ta' ingenol mebutate urew li l-għoti topiku kkaġuna nekrozi epidermali u rispons infjammatorju profund kemm fl-epidermis kif ukoll fin-naħa ta' fuq tad-dermis tal-ġilda kkurata, iddominati minn ċelluli T infiltranti, newtrofili u makrofaġi. In-nekrozi fid-dermis ġiet osservata b'mod rari.

Profili tal-espressjoni tal-ġen tal-bijopsiji tal-ġilda miż-żoni kkurati jissuggerixxu rispons infjammatorji u rispons għal feriti, haġa li hija konsistenti mal-valutazzjonijiet tal-istoloġija. Eżami mhux invażiv tal-ġilda kkurata permezz ta' mikroskopija konfokali ta' riflettanza wera li t-tibdil fil-ġilda kkaġunat minn ingenol mebutate kien riversibbli, b'normalizzazzjoni kważi għal kollox tal-parametri kollha mkejla f'jum 57 wara l-kura, haġa li hija appoġġjata wkoll minn riżultati kliniċi u studji fuq l-annimali.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Picato 150 µg/g, applikat fuq il-wieċ jew qorriegħa għal 3 ijiem konsekuttivi, ġiet studjata f'żewġ studji kliniċi, double-blind, ikkontrollati bi placebo, li kienu jinkludu 547 pazjent adulti. Bl-istess mod, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Picato 500 µg/g, applikat fuq it-tronk u l-estrematajiet għal jumejn konsekuttivi, ġiet studjata f'żewġ studji kliniċi, double-blind, ikkontrollati bi placebo, li kienu jinkludu 458 pazjent adulti. Il-pazjenti komplew fl-istudji għal perjodu follow-up ta' 8 ġimgħat li matulu huma rritornaw għal osservazzjonijiet kliniċi u monitoraġġ dwar is-sigurtà. L-effikaċja, imkejla bħala r-rata ta' fejqan komplet u parzjali, kif ukoll il-medjan ta' tnaqqis perċentwali, ġiet evalwata f'jum 57 (ara t-tabella 2).

Il-pazjenti kellhom minn 4 sa 8 leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika klinikament tipiċi, viżibbli, diskreti, mhux iperkeratotiċi, mhux ipertrofiċi f'żona kontigwa ta' kura ta' 25 cm² fuq il-wieċ jew il-qorriegħa jew fuq it-tronk jew estrematajiet. F'kull jum ta' dożaġġ skedat, il-ġell tal-istudju ġie applikat fuq iż-żona kollha tal-kura.

Ir-rata ta' konformità kienet għolja, bi 98% tal-pazjenti temmew dawn l-istudji. Il-pazjenti fl-istudju kellhom minn 34 sa 89 sena (medja ta' 64 u 66 sena, rispettivament, għaż-żewġ qawwiet) u 94% kellhom tip I, II jew III ta' ġilda Fitzpatrick.

F'jum 57, il-pazjenti kkurati b'Picato kellhom rati oġhla ta' fejqan komplet u parzjali minn pazjenti li ġew ikkurati bil-ġell tal-plaċebo ($p < 0.001$). Il-medjan ta' tnaqqis perċentwali ta' leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika kien oġhla fil-grupp ikkurat b'ingenol mebutate meta mqabbel mal-grupp ikkurat bil-plaċebo (ara t-tabella 2).

Tabella 2 Rati ta' individwi b'fejqan kompleta u parzjali u medjan ta' tnaqqis perċentwali (%) ta' leżjonijiet f'keratozi aktinika

	Wiċċ u qorriegħa		Tronk u estremitajiet	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Plaċebo (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Plaċebo (n=232)
Rata ta' Fejqan Komplet ^a	42.2% ^d	3.7%	34.1% ^d	4.7%
Rata ta' Fejqan Parzjali ^b ($\geq 75\%$)	63.9% ^d	7.4%	49.1% ^d	6.9%
Tnaqqis Medjan f'% ^c	83%	0%	75%	0%

^a Fejqan komplet ġie definit bħala l-proporzjon ta' pazjenti mingħajr ebda (żero) leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika klinikament vizibbli fiż-żona tal-kura.

^b Ir-rata ta' fejqan parzjali ġiet definita bħala l-perċentwal ta' pazjenti li fihom, 75% jew aktar tan-numru ta' leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika fil-linja bażi, fiequ.

^c Tnaqqis medjan f'perċentwali (%) f'leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika mqabbla mal-linja bażi.

^d $p < 0.001$; imqabbla ma' plaċebo permezz ta' rigressjoni logistika bil-kura, studju, u sit anatomiku.

Il-livell ta' effikaċja varja bejn il-postijiet anatomiċi individwali. F'kull post, ir-rati ta' fejqan shiħ u parzjali kienu oġhla fil-grupp ikkurat b'ingenol mebutate meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo (ara tabella 3 u 4).

Tabella 3 Numru u perċentwali (95% CI) ta' persuni li kisbu fejqan komplet u parzjali f'jum 57 skont il-post anatomiku fuq il-wiċċ u l-qorriegħa

	Fejqan Komplet		Fejqan Parzjali ($\geq 75\%$)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Plaċebo (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Plaċebo (n=270)
Wiċċ	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Qorriegħa	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabella 4 Numru u perċentwali (95% CI) ta' persuni li kisbu fejqa komplet u parzjali f'jum 57 skont il-post anatomiku fuq it-tronk u l-estremittajiet

	Fejqa komplet		Fejqa parzjali (≥75%)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	Plaċebo (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Plaċebo (n=232)
Driegħ	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
In-Naħa ta' Wara tal-Id	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Sider	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Oħrajn ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aOħrajn li jinkludu l-ispallejn, id-dahar, ir-riglejn.

Is-sigurtà tal-kura b'Picato 150 µg/g għal 3 ijiem jew kura b'Picato 500 µg/g għal jumejn, giet evalwata sa jum 57, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati u r-risponsi lokali tal-ġilda kienu minn hief sa moderati fl-intensità u kollha ftequ mingħajr ma regghu tfaċċaw.

Ġew osservati differenzi statistikament sinifikanti f'riżultati rrapportati mill-pazjenti favur pazjenti li kienu qed jirċievu Picato meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu gell plaċebo. Punteggi medji globali oghla ta' sodisfazzjon tal-pazjenti, li jindikaw livell oghla ta' sodisfazzjoni globali, ġew osservati fil-gruppi kkurati b'ingenol mebutate meta mqabbla mal-gruppo kkurati bi plaċebo ($p < 0.001$) kif imkejla permezz tal-Kwestjonarju tas' Sodisfazzjon bil-Kura għal Medikazzjoni (TSQM – Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication).

Effikaċja fit-tul

Tliet studji follow-up, prospettivi, osservazzjonali, fit-tul, li damu sena, twettqu biex jevalwaw l-effikaċja sostnuta skont ir-rikorrenza ta' lezjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika fis-sit tal-kura, u s-sigurtà f'pazjenti li kienu rċievew kura b'Picato. Studju wieħed inkluda pazjenti kkurati b'Picato 150 µg/g fuq il-wiċċ jew qorriegħa għal 3 ijiem, u żewġ studji inkludew pazjenti kkurati b'Picato 500 µg/g fuq it-tronk jew estremittajiet għal jumejn. Dawk il-pazjenti biss li kisbu fejqa totali fiż-żona kkurata fit-tmiem tal-istudji ta' fażi 3 (jum 57) kienu eliġibbli għal follow-up fit-tul. Il-pazjenti ġew segwiti kull 3 xhur għal 12-il xahar (ara t-tabella 5).

Tabella 5 Rata ta' rikorrenza ta' leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika		
	Picato 150 µg/g ġell Wiċċ u qorriegħa (n=108)	Picato 500 µg/g ġell Tronk u estemitajiet (n=76^c)
Rata ta' Rikorrenza 12-il xahar Stima KM (95% CI) ^a	53.9% (44.6-63.7)	56.0% (45.1-67.6)
Rata ta' Rikorrenza Bbażata fuq il- Leżjonijiet ^b 12-il xahar Medja (SD)	12.8% (19.1)	13.2% (23.0)
^a Ir-rata ta' rikorrenza hi l-istima KaplanMeier (KM) fid-data fil-mira tal-istudju tal-vista, espressa bħala perċentwal (95% CI). Ir-rikorrenza ġiet definita bħala kwalunkwe leżjoni kkawżata minn keratozi aktinika fiż-żona li kienet ikkurata qabel għal pazjenti li kisbu fejqan komplet f'jum 57 fl-istudji ta' qabel ta' fażi 3. ^b Ir-rata ta' rikorrenza bbażata fuq il-leżjonijiet għal kull pazjent, definita bħala l-proporzjon tan-numru ta' leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika wara 12-il xahar ipparagunat man-numru ta' leżjonijiet fil- <i>linja bazi</i> fl-istudji ta' qabel ta' fażi 3. ^c Minn dawn, 38 individwu ġew ikkurati fil-passat fi studju kkontrollat bi placebo ta' fażi 3 u 38 individwu ġew ikkurati fil-passat fi studju mhux ikkontrollat ta' fażi 3.		

Riskju ta' progressjoni għal karċinoma taċ-ċelloli skwamużi

Fit-tmien tal-istudju (jum 57), ir-rata ta' karċinoma taċ-ċelloli skwamużi (SCC) irrapportata fiż-żona tal-kura kienet komparabbli f'pazjenti kkurati b'ingenol mebutate ġell (0.3%, 3 minn 1,165 pazjent) u f'pazjenti kkurati bi placebo (0.3%, 2 minn 632 pazjent) fi studji kliniċi dwar keratozi aktinika li saru b'ingenol mebutate ġell.

SCC fiż-żona tal-kura ma ġiet irrapportata fl-ebda pazjent (0 minn 184 pazjent li fil-passat ġew ikkurati b'ingenol mebutate ġell) fi tliet studji prospettivi, osservazzjonali ta' follow-up fit-tul, li damu sena.

Esperjenza b'aktar minn kors wieħed ta' kura

Fi studju double blind, ikkontrollat bi placebo, ingħataw sa żewġ korsijiet ta' kura ta' Picato 150 µg/g lil 450 pazjent b'4-8 AKs f'żona ta' kura ta' 25 cm² fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa. Pazjenti li fihom l-ewwel kors ta' kura ma wassalx għal tnehhija kompleta tal-AKs kollha fiż-żona tal-kura wara 8 ġimghat, intgħażlu b'mod każwali għal kors ieħor ta' kura b'Picato jew placebo. Pazjenti li fihom l-ewwel kors ta' kura wassal għal tnehhija kompleta ġew eżaminati wara 26 u 44 ġimgha u ntgħażlu b'mod każwali għat-tieni kors ta' kura jekk kellihom rikorrenza fiż-żona tal-kura. Fil-pazjenti kollha, l-evalwazzjoni tal-effikaċja kienet 8 ġimghat wara l-għażla b'mod każwali. L-ewwel kors ta' kura, mogħti open label, irriżulta f'rata ta' tnehhija kompleta ta' 62% (277/450). Ir-riżultati tal-kors ta' kura b'għażla b'mod każwali u t-tieni kors ta' kura, huma pprezentati f'tabella 6.

Tabella 6 Tnehhija kompleta^a miż-żona ta' kura 8 ġimghat wara l-għażla b'mod każwali u Xahar 12				
	Żona ta' kura rikalcitranti^c		Żona ta' kura rikorrenti^d	
	Picato 150 µg/g ġell (n=92)	Placebo (n=49)	Picato 150 µg/g ġell (n=42)	Placebo (n=20)
8 ġimghat wara l-għażla b'mod każwali	47% (43) (p=0.001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0.013 ^b)	25% (5)
Xahar 12	18% (17) (p=0.016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0.10 ^b)	15% (3)
^a Ir-rata ta' tnehhija kompleta hi definita bħala l-proporzjon ta' pazjenti bl-ebda (zero) leżjonijiet ta' keratozi aktinika viżibbli fiż-żona tal-kura. ^b Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel ta' ġell Picato 150 µg/g imqabbel mal-placebo aġġustat għall-post anatomiku (wiċċ/qorriegħa) u l-pajjiż. ^c Pazjenti li fihom l-ewwel kors ta' kura ma wassalx għat-tnehhija kompleta tal-AKs kollha fiż-żona tal-kura.				

^d Pazjenti li fihom l-ewwel kors ta' kura wassal għat-tnehhija kompleta u li kellhom rikorrenza fiż-żona tal-kura jew f'gimgha 26 jew f'gimgha 44.

Keratozi Aktinika tal-Wiċċ u tal-Qorriegħa, l-użu sekwenzjali wara l-krijoterapija

Fi studju b'żewġ partijiet, 329 pazjent adult b'AK fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa, intgħazlu b'mod każwali għall-kura bil-ġell Picato, 150 µg/g jew placebo 3 gimghat wara l-krijoterapija tal-leżjonijiet kollha viżibbli fiż-żona tal-kura. L-istudju rreġistra pazjenti b'4 sa 8 leżjonijiet AK klinikament tipiċi, viżibbli, diskreti, mhux ipertrofiċi u mhux iperkeratotiċi f'żona kontigwa ta' kura ta' 25 cm².

Ħdax-il gimgha wara l-linja bażi, li jiġu 8 gimghat wara Picato ġel jew veikolu, ir-rata ta' tnehhija kompleta kienet ta' 61% fost il-pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali għall-ġell Picato, u 49% fost pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali għall-placebo. Wara 12-il xahar, ir-rati ta' tnehhija kompleta f'dawn il-gruppi kienu ta' 31% u 19% rispettivament. It-tnaqqis perċentwali tal-għadd AK fil-grupp ta' Picato kien ta' 83% wara 11-il gimgha u 57% wara 12-il xahar, fejn fil-grupp tal-placebo kien ta' 78% wara 11-il gimgha u 42% wara 12-il xahar. L-għadd medju ta' AKs fil-grupp ta' Picato kien ta' 5.7 fil-linja bażi, 0.8 f'gimgha 11, u 0.9 f'xahar 12, meta mqabbel ma' 5.8, 1.0 u 1.2 fil-grupp tal-placebo f'dawn il-punti ta' żmien.

Ir-riżultati tas-sigurtà mill-istudju kienu komparabbli mal-profil tas-sigurtà tal-ġel Picato, 150 µg/g bħala monoterapija.

Esperjenza bil-kura ta' żona ikbar

Fi studju double-blind, ikkontrollat bi placebo, li sar biex jevalwa l-esponiment sistemiku, Picato 500 µg/g, minn 4 stoċċijiet, ġie applikat fuq żona kontigwa ta' kura ta' 100 cm² kuljum għal jumejn konsekuttivi. Ir-riżultati ma wrew l-ebda assorbiment sistemiku. Picato 500 µg/g ġie ttollerat tajjeb meta applikat fuq żona kontigwa ta' kura ta' 100 cm² fuq it-tronk u l-estremitàjiet.

Fi studju double-blind ikkontrollat bi placebo, fuq pazjenti b'AK fuq it-tronk u l-estremitàjiet, ġie applikat prodott fil-faži ta' investigazzjoni b'ingenol mebutate ġell 600 µg/g darba kuljum, għal jumejn, tlitt ijiem jew erbat ijiem fuq erja tal-ġilda ta' 250 cm². Il-prova kienet tinkludi grupp kbir ta' pazjenti li saritilhom hsara kbira mix-xemx. 12 mill-163 individwu kkurati bi prodott fil-faži ta' investigazzjoni ta' ingenol mebutate irrappurtaw 16-il każ ta' tumur fil-ġilda fiż-żona ta' kura (1 SCC, 1 marda ta' Bowen u 14-il keratoacanthoma wara reviżjoni tal-patoloġija ċentralizzata) meta mqabbel ma' 0/61 fil-grupp tal-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Picato f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'keratozi aktinika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Popolazzjoni anzjana

Mill-1,165 pazjent ikkurati b'Picato fl-istudji kliniċi dwar keratozi aktinika li saru b'ingenol mebutate ġell, 656 pazjent (56%) kellhom 65 sena u aktar, filwaqt li 241 pazjent (21%) kellhom 75 sena u aktar. Ma ġiet osservata l-ebda differenza generali fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti iżgħar u daww aktar anzjani.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-profil farmakokinetiku sistemiku ta' ingenol mebutate u l-metaboliti tiegħu ma ġiex ikkaratterizzat fil-bnedmin minhabba n-nuqqas ta' livelli kwantifikabbli fid-demm shiħ wara l-għoti fuq il-ġilda.

Assorbiment

Ma ġie osservat l-ebda assorbiment sistemiku fi jew 'il fuq mil-limitu l-aktar baxx ta' osservazzjoni (0.1 ng/mL) meta Picato 500 µg/g minn 4 stoċċijiet ġie applikat fuq żona ta' 100 cm² fuq il-parti dorsali tad-driegħ mill-minkeb 'l isfel f'pazjenti b'keratozi aktinika darba kuljum għal jumejn konsekuttivi.

Riżultati *in vitro* juru li ingenol mebutate ma jinibixxix jew jinduċi isoformi umani ta' ċitokrom P450.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-istudji mhux kliniċi dwar is-sigurtà wrew li l-għoti fuq il-ġilda ta' ingenol mebutate ġell hu ttollerat tajjeb bi kwalunkwe irritazzjoni tal-ġilda tkun reversibbli u riskju negligibbli ta' tossiċità sistemika meta jiġu osservati l-kundizzjonijiet rakkomandati tal-użu.

Fil-firien, ingenol mebutate ma ġiex assoċjat ma' effetti ta' żvilupp fetali f'dożi IV sa 5 µg/kg/kuljum (30 µg/m²/kuljum). Fil-fniek ma kien hemm l-ebda anormalitajiet maġġuri. Anormalitajiet fetali minuri jew varjanti ġew osservati f'feti ta' fniek nisa kkurati f'dożi ta' 1 µg/kg/kuljum (12 µg/m²/kuljum).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Isopropyl alcohol
Hydroxyethylcellulose
Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Benzyl alcohol
Ilma ppurifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C)

L-istoċċijiet għandhom jintremew wara li jinfethu għall-ewwel darba.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Stoċċijiet laminati b'doża waħda b'saff intern ta' Polyethylene b'Densità Għolja (HDPE) u aluminju bħala s-saff li jostakola. Għotjen tal-HDPE.

Picato 150 µg/g ġell hu disponibbli f'kartuna li jkun fiha 3 stoċċijiet b'0.47 g ta' ġell kull wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/796/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Novembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Lulju 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Picato 500 mikrogramma/gramma ġell

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull gramma ta' ġell fiha 500 µg ta' ingenol mebutate. Kull stoċċ fih 235 µg ta' ingenol mebutate f'0.47 g ta' ġell.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Ġell.

Ġell ċar u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Picato hu indikat għall-kura kutanea ta' keratozi mhux iperkeratotika u keratozi aktinika mhux ipertrofika fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Keratozi aktinika fuq it-tronk u l-estremijiet fl-adulti

Stoċċ wieħed ta' Picato 500 µg/g ġell (li fih 235 µg ta' ingenol mebutate) għandu jiġi applikat darba kuljum fuq iż-żona affettwata għal jumejn konsekuttivi.

L-aħjar effett terapewtiku jista' jiġi evalwat madwar 8 ġimgħat wara l-kura.

Kors ripetut ta' kura ta' Picato jista' jingħata jekk rispons inkomplet jiġi osservat f'eżami follow-up wara 8 ġimgħat jew jekk il-leżjonijiet li jkunu kklerjaw f'dan l-eżami jergħu jseħħu f'eżamijiet sussegwenti.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Picato fil-popolazzjoni pedjatrika.

Popolazzjoni anzjana

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti immunokompromessi

Data klinika fuq il-kura f'pazjenti immunokompromessi mhijiex disponibbli, iżda riskji sistemici mhumiex mistennija għax ingenol mebutate ma jiġix assorbit b'mod sistemiku.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kontenut ta' stoċċ wieħed jiksi żona ta' kura ta' 25 cm² (eż. 5 cm x 5 cm). L-istoċċ huwa għal użu ta' darba biss u għandu jintrema wara li jintuża (ara sezzjoni 6.6).

Il-ġell mill-istoċċ għandu jingħafas fuq il-ponta ta' saba' u jindilek b'mod uniformi fuq iż-żona kollha tal-kura, u jithalla jinxef għal 15-il minuta. Il-kontenut ta' stoċċ wieħed għandu jintuża għal żona ta' kura waħda ta' 25 cm².

Biex jintuża darba biss.

Għal kura tal-ġhonq:

Jekk iktar minn nofs iż-żona tal-kura tkun tinsab fil-parti ta' fuq tal-ġhonq, Picato 150 µg/g ġell għandu jintuża għall-pożoloġija tal-wiċċ u l-qorriegħa. Jekk iktar minn nofs iż-żona tal-kura tkun tinsab fil-parti t'isfel tal-ġhonq, Picato 500 µg/g ġell għandu jintuża għall-pożoloġija tat-tronk u l-estrematajiet.

Jekk iż-żona fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa u żona oħra fuq it-tronk jew l-estrematajiet jiġu kkurati fl-istess ħin, allura l-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiżguraw li jużaw qawwiet adattati. Għandu jkun hemm kawtela biex ma jiġix applikat Picato 500 µg/g ġell fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa għax dan jista' jwassal għal incidenza oghla ta' risponsi lokali tal-ġilda.

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jaħslu jdejhom bis-sapun u bilma, immedjament wara li japplikaw Picato, u bejn applikazzjonijiet topiċi jekk żewġ żoni differenti jkunu jehtieġu qawwiet differenti. Jekk ikunu sejrin jiġu kkurati l-idejn, it-tarf tas-saba' biss li jintuża biex jiġi applikat il-ġell għandu jinħasel. Il-ħasil u l-mess taż-żona kkurata għandu jiġi evitat għal perjodu ta' 6 sigħat wara l-applikazzjoni ta' Picato. Wara dan il-perjodu, iż-żona kkurata tista' tinħasel billi tuża sapuna ħafifa u ilma.

Picato m'għandux jiġi applikat immedjament wara li wieħed jiehu doċċa jew inqas minn sagħtejn qabel l-irqad.

Iż-żona kkurata m'għandhiex titgħatta b'faxx okklużivi wara li Picato jiġi applikat.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Espozizzjoni tal-ġajnejn

Il-kuntatt mal-ġajnejn jista' jikkawża konguntivite kimika u ħruq fil-kornea. Il-pazjenti għandhom jaħslu idejhom bir-reqqa wara li japplikaw il-ġell u wara kwalunkwe kuntatt maż-żona ttrattata, biex jevitaw trasferiment aċċidentali tal-ġell f'għajnejhom. Jekk isehh esponiment aċċidentali, l-għajnejn għandhom jinħaslu immedjament b'ammonti kbar ta' ilma, u l-pazjent għandu jfittex kura medika kemm jista' jkun malajr. Disturbi fl-għajnejn bħal uġiġh fl-għajnejn, edema tal-kappell tal-għajn u edema periorbitali għandhom jiġu mistennija li jsehhu wara esponiment aċċidentali tal-għajnejn għal Picato (ara sezzjoni 4.8).

Inġestjoni

Picato m'għandux jinbela'. Jekk isehh inġestjoni aċċidentali, il-pazjent għandu jixrob ħafna ilma u jfittex kura medika.

Ġenerali

L-ghoti ta' Picato mhuwiex rakkomandat sakemm il-ġilda tkun fieqet mill-kura bi kwalunkwe prodott mediċinali jew kura kirurġika li jkunu intużaw qabel. Picato m'għandux jiġi applikat fuq feriti miftuħin jew ġilda li jkun fiha ġriehi fejn il-barriera tal-ġilda tkun compromessa. Picato m'għandux jintuża qrib l-ghajnejn, fuq in-naħa ta' ġewwa tal-innifsejn, fuq in-naħa ta' ġewwa tal-widnejn jew fuq ix-xufftejn.

Risponsi lokali tal-ġilda

Risponsi lokali tal-ġilda bħal eritema, tqaxxir/tfarfir tal-ġilda, u qxur għandhom jiġu mistennija li jseħħu wara l-applikazzjoni fuq il-ġilda ta' Picato (ara sezzjoni 4.8). Risponsi lokalizzati tal-ġilda huma temporanji u normalment isehħu fi żmien jum mill-bidu tal-kura u jilhq u l-intensità massima tagħhom fi żmien ġimgħa wara li tintemm il-kura. Risponsi lokalizzati tal-ġilda normalment ifiequ fi żmien ġimgħtejn mill-bidu tal-kura meta jiġu kkurati żoni fuq il-wiċċ u l-qorriegħa, u fi żmien 4 ġimgħat mill-bidu tal-kura meta jiġu kkurati żoni fuq it-tronk u l-estremitàjiet. L-effett tal-kura jista' ma jiġix evalwat b'mod adegwat sakemm ir-risponsi lokali tal-ġilda jkunu fiequ.

Espniment għax-xemx

Saru studji biex jiġu evalwati l-effetti ta' irradjazzjoni bil-UV fuq il-ġilda wara applikazzjoni waħda jew applikazzjonijiet multipli ta' ingenol mebutate ġell, 100 µg/g. Ingenol mebutate ġell ma wera l-ebda potenzjal għal irradjazzjoni tad-dawl jew effetti allergiċi għad-dawl. Madankollu, minħaba n-natura tal-marda, esponiment eċċessiv għax-xemx (li jinkludi sunlamps u tanning beds) għandu jiġi evitat jew minimizzat.

Keratoacanthoma, karċinoma taċ-ċelloli bażali, marda ta' Bowen, karċinoma taċ-ċelloli skwamużi
Rapporti ta' keratoacanthoma, karċinoma taċ-ċelloli bażali, marda ta' Bowen, karċinoma taċ-ċelloli skwamużi li jseħħu fiż-żona ta' kura, fejn iż-żmien qabel ma jibda jidher l-effett ivarja minn ġimgħat għal xhur wara l-użu ta' ingenol mebutate ġell, wasslu minn prova klinika ta' wara l-awtorizzazzjoni (ara sezzjoni 5.1) u wara t-tqegħid fis-suq. Ingenol mebutate għandu jiġi użat b'kawtela f'pazjenti li għandhom storja ta' tumuri malinni tal-ġilda. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom javżaw lill-pazjenti tagħhom sabiex jibqgħu vigilanti għall-iżvilupp ta' leżjonijiet fiż-żona ta' kura, u biex f'każ li dawn isehħu jfittxu parir mediku minnufih.

Immanigġjar ta' keratozi aktinika

Leżjonijiet li jkunu klinikament atipici għal keratozi aktinika jew li jkun hemm suspett li huma tumur malinn, għandha ssirilhom bijopsja biex tiġi stabilita kura adattata.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali assorbiti b'mod sistemiku huma kkunsidrati li mhumiex mistennija għax Picato ma jiġix assorbit b'mod sistemiku.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx data jew hemm data limitata dwar l-użu ta' ingenol mebutate f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew tossiċità embriju-fetali hafifa (ara 5.3). Ir-riskji għall-bnedmin li jkunu qed jirċievu kura tal-ġilda b'ingenol mebutate mhumiex meqjusa probabbli li jseħħu għax Picato ma jiġix assorbit b'mod sistemiku. Bħala miżura ta' prekawzjoni, hu preferibbli li l-użu ta' Picato waqt tqala jiġi evitat.

Treddiġh

L-ebda effett fuq it-trabi tat-twelid li treddgħu ma hu mistenni għax Picato ma jiġix assorbit b'mod sistemiku. L-omm li tkun qed tredda' għandha tingħata parir li kuntatt fiżiku bejnha u t-tarbija tat-twelid/tifel/tifla zghira tagħha u ż-żona kkurata għandu jiġi evitat għal perjodu ta' 6 sigħat wara l-applikazzjoni ta' Picato.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji dwar il-fertilità b'ingenol mebutate.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Picato m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti li ġew irrapportati b'mod komuni kienu risponsi lokali tal-ġilda li jinkludu eritema, tqaxxir/il-ġilda titfarfar, qxur, nefha, vesikulazzjoni/pustulazzjoni u erożjoni/ulcerazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni ta' ingenol mebutate ġell, ara tabella 1 għat-termini MedDRA. Wara l-applikazzjoni ta' ingenol mebutate, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (>95%) kellhom rispons(i) lokali wiehed jew aktar tal-ġilda. Infezzjoni fis-sit tal-applikazzjoni ġiet irrapportata meta l-wieċ u l-qorriegħa ġew ikkurati.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 1 tirrifletti l-esponiment għal Picato 150 µg/g jew 500 µg/g f'499 pazjent b'keratozi aktinika kkurati f'erba' studji ta' fażi 3 ikkontrollati bi placebo, li fihom kellhom irregistrati total ta' 1002 pazjenti u rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-pazjenti rċievew kura fiż-żona (żona ta' 25 cm²) b'Picato f'konċentrazzjonijiet ta' 150 µg/g jew 500 µg/g jew placebo darba kuljum għal 3 ijiem jew jumejn konsekuttivi rispettivament.

It-tabella hawn taht tippreżenta reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-post anatomiku.

Il-frekwenzi ġew definiti skont il-konvenzjoni li ġejja. Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi qed jiġu ppreżentati f'ordni ta' severità dejjem tonqos.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi fid-database MedDRA		
	Frekwenza	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Wiċċ u qorriegħa	Tronk u estremitajiet
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Ponot fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Infezzjoni fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni	
Disturbi fis-sistema immuni		
Sensittività eċċessiva (li tinkludi angjoedema)	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		
Ugigħ ta' ras	Komuni	
Disturbi fl-ġhajnejn*		
Edema fil-kappell tal-ġhajn	Komuni	
Edema periorbitali	Komuni	

Konguntivite kimika, ħruq tal-kornea**	Mhux komuni	Mhux komuni
Ugħigh fl-ghajnejn	Mhux komuni	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Erożjoni fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Vexxikuli fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Nefha fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Qxur fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Skorċa fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Eritema fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Ugħigh fis-sit tal-applikazzjoni***	Komuni ħafna	Komuni
Ħakk fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni	Komuni
Irritazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni	Komuni	Komuni
Tnixxija fis-sit tal-applikazzjoni	Mhux komuni	
Parestesija fis-sit tal-applikazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni
Ulċera fis-sit tal-applikazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni
Tibdil fil-pigmentazzjoni fis-sit tal-applikazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni
Shana fis-sit tal-applikazzjoni		Mhux komuni
Ċikatriċi fis-sit tal-applikazzjoni	Rari	Rari

*: Nefha fis-sit tal-applikazzjoni fuq il-wieċ jew il-qorriegħa tista' tersaq lejn iż-żona tal-ghajn

** : Esponiment aċċidentali tal-ghajnejn: Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' konguntivite kimika u ħruq tal-kornea b'konnessjoni ma' esponiment aċċidentali tal-ghajnejn ġew riċevuti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għall-prevenzjoni ta' esponiment fl-ghajnejn)

***: Jinkludi ħruq fis-sit tal-applikazzjoni.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

L-inċidenza ta' risponsi lokali tal-ġilda li seħħew f'inċidenza ta' >1% kemm fil-'wiċċ/qorriegħa' u fit-'tronk/estremityajiet' rispettivament huma: eritema fis-sit tal-applikazzjoni (94% u 92%), qxur fis-sit tal-applikazzjoni (85% u 90%), skorċa fis-sit tal-applikazzjoni (80% u 74%), nefha fis-sit tal-applikazzjoni (79% u 64%), vexxikuli fis-sit tal-applikazzjoni (13% u 20%), ponot fis-sit tal-applikazzjoni (43% u 23%) u erożjoni fis-sit tal-applikazzjoni (31% u 25%).

Risponsi lokali severi tal-ġilda seħħew b'inċidenza ta' 29% fuq il-wieċ u l-qorriegħa u b'inċidenza ta' 17% fuq it-tronk u l-estremityajiet. L-inċidenza ta' risponsi severi lokali tal-ġilda li seħħew b'inċidenza ta' >1% kemm fil-'wiċċ/qorriegħa' u t-'tronk/estremityajiet', rispettivament huma: eritema fis-sit tal-applikazzjoni (24% u 15%), qxur fis-sit tal-applikazzjoni (9% u 8%), skorċa fis-sit tal-applikazzjoni (6% u 4%), nefha fis-sit tal-applikazzjoni (5% u 3%), u ponot fis-sit tal-applikazzjoni (5% u 1%).

Follow-up għal tul twil ta' żmien

Total ta' 198 pazjent b'fejqa komplet f'jum 57 (184 ikkurati b'Picato u 14 ikkurati bi placebo) ġew segwiti għal 12-il xahar addizzjonali. Fi studju ieħor, 329 pazjent li ġew ikkurati inizjalment bi krijoterapija fuq il-wieċ/qorriegħa, intgħażlu b'mod każwali wara tliet ġimgħat, jew għal Picato 150 µg/g (n=158) jew placebo (n=150) għal 3 ijiem fl-istess żona. 149 pazjent fil-grupp ta' Picato u 140 fil-grupp tal-placebo ġew segwiti għal 12-il xahar. Fi studju li sar aktar tard, 450 pazjent ġew

ikkurati inizjalment b'Picato 150 µg/g, minn dawn, 134 pazjent intgħażlu b'mod każwali għat-tieni kors b'Picato 150 µg/g, u l-pazjenti ġew segwiti għal sa 12-il xahar wara l-ewwel kura. Dawn ir-riżultati ma bidlwx il-profil tas-sigurtà ta' Picato (ara sezzjoni 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva ta' Picato tista' tirriżulta f'żieda fl-inċidenza ta' risponsi lokali tal-ġilda. L-immaniġġjar ta' doża eċċessiva għandu jikkonsisti minn kura ta' sintomi kliniċi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antibijotiċi u mediċini kimoterapewtiċi għal użu dermatoloġiku, kimoterapewtiċi oħrajn, Kodiċi ATC: D06BX02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' ingenol mebutate għall-użu f'keratozi aktinika għad irid jiġi kkaratterizzat b'mod sħiħ. Mudelli *in vivo* u *in vitro* wrew mekkaniżmu doppju ta' azzjoni għall-effetti ta' ingenol mebutate: 1) induzzjoni tal-mewt taċ-ċelloli tal-leżjoni lokali u 2) il-promozzjoni ta' rispons infjammatorju kkaratterizzat minn produzzjoni lokali ta' cytokines u chemokines proinfjammatorji u infiltrazzjoni ta' ċelloli immunokompetenti.

Effetti farmakodinamiċi

Ir-riżultati minn żewġ studji kliniċi fuq l-effetti bijoloġiċi ta' ingenol mebutate urew li l-ġoti topiku kkaġuna nekrozi epidermali u rispons infjammatorju profund kemm fl-epidermis kif ukoll fin-naħa ta' fuq tad-dermis tal-ġilda kkurata, iddominati minn ċelluli T infiltranti, newtrofili u makrofaġi. In-nekrozi fid-dermis ġiet osservata b'mod rari.

Profili tal-espressjoni tal-ġen tal-bijopsiji tal-ġilda miż-żoni kkurati jissuggerixxu rispons infjammatorju u rispons għal feriti, haġa li hija konsistenti mal-valutazzjonijiet tal-istoloġija. Eżami mhux invażiv tal-ġilda kkurata permezz ta' mikroskopija konfokali ta' riflettanza wera li t-tibdil fil-ġilda kkaġunat minn ingenol mebutate kien reversibbli, b'normalizzazzjoni kważi għal kollox tal-parametri kollha mkejla f'jum 57 wara l-kura, haġa li hija appoġġjata wkoll minn riżultati kliniċi u studji fuq l-annimali.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Picato 150 µg/g, applikat fuq il-wieċ jew qorriegħa għal 3 ijiem konsekuttivi, ġiet studjata f'żewġ studji kliniċi, double-blind, ikkontrollati bi placebo, li kienu jinkludu 547 pazjent adulti. Bl-istess mod, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Picato 500 µg/g, applikat fuq it-tronk u l-estrematajiet għal jumejn konsekuttivi, ġiet studjata f'żewġ studji kliniċi, double-blind, ikkontrollati bi placebo, li kienu jinkludu 458 pazjent adulti. Il-pazjenti komplew fl-istudji għal perjodu follow-up ta' 8 ġimgħat li matulu huma rritornaw għal osservazzjonijiet kliniċi u monitoraġġ dwar is-sigurtà. L-effikaċja, imkejla bħala r-rata ta' fejqan komplet u parzjali, kif ukoll il-medjan ta' tnaqqis perċentwali, ġiet evalwata f'jum 57 (ara t-tabella 2).

Il-pazjenti kellhom minn 4 sa 8 leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika klinikament tipiċi, viżibbli, diskreti, mhux iperkeratotiċi, mhux ipertrofiċi f'żona kontigwa ta' kura ta' 25 cm² fuq il-wieċ jew il-qorriegħa jew fuq it-tronk jew estrematajiet. F'kull jum ta' dożaġġ skedat, il-ġell tal-istudju ġie applikat fuq iż-żona kollha tal-kura.

Ir-rata ta' konformità kienet għolja, bi 98% tal-pazjenti temmew dawn l-istudji.

Il-pazjenti fl-istudju kellhom minn 34 sa 89 sena (medja ta' 64 u 66 sena, rispettivament, għaż-żewġ qawwiet) u 94% kellhom tip I, II jew III ta' ġilda Fitzpatrick.

F'jum 57, il-pazjenti kkurati b'Picato kellhom rati oġhla ta' fejqan komplet u parzjali minn pazjenti li ġew ikkurati bil-ġell tal-placebo ($p < 0.001$). Il-medjan ta' tnaqqis perċentwali ta' leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika kien oġhla fil-grupp ikkurat b'ingenol mebutate meta mqabbel mal-grupp ikkurat bil-placebo (ara t-tabella 2).

Tabella 2 Rati ta' individwi b'fejqan kompleta u parzjali u medjan ta' tnaqqis perċentwali (%) ta' leżjonijiet f'keratozi aktinika

	Wiċċ u qorriegħa		Tronk u estremitajiet	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Plaċebo (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Plaċebo (n=232)
Rata ta' Fejqan Komplet ^a	42.2% ^d	3.7%	34.1% ^d	4.7%
Rata ta' Fejqan Parzjali ^b ($\geq 75\%$)	63.9% ^d	7.4%	49.1% ^d	6.9%
Tnaqqis Medjan f'% ^c	83%	0%	75%	0%

^a Fejqan komplet ġie definit bħala l-proporzjon ta' pazjenti mingħajr ebda (żero) leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika klinikament viżibbli fiż-żona tal-kura.

^b Ir-rata ta' fejqan parzjali ġiet definita bħala l-perċentwal ta' pazjenti li fihom, 75% jew aktar tan-numru ta' leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika fil-*linja bażi*, fiequ.

^c Tnaqqis medjan f'perċentwali (%) f'leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika mqabbla mal-*linja bażi*.

^d $p < 0.001$; imqabbla ma' placebo permezz ta' rigressjoni logistika bil-kura, studju, u sit anatomiku.

Il-livell ta' effikaċja varja bejn il-postijiet anatomiċi individwali. F'kull post, ir-rati ta' fejqan shiħ u parzjali kienu oġhla fil-grupp ikkurat b'ingenol mebutate meta mqabbla mal-grupp tal-placebo (ara tabella 3 u 4).

Tabella 3 Numru u perċentwali (95% CI) ta' persuni li kisbu fejqan komplet u parzjali f'jum 57 skont il-post anatomiku fuq il-wiċċ u l-qorriegħa

	Fejqan Komplet		Fejqan Parzjali ($\geq 75\%$)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Plaċebo (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Plaċebo (n=270)
Wiċċ	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Qorriegħa	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabella 4 Numru u perċentwali (95% CI) ta' persuni li kisbu fejqa komplet u parzjali f'jum 57 skont il-post anatomiku fuq it-tronk u l-estremittajiet

	Fejqa komplet		Fejqa parzjali (≥75%)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	Plaċebo (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Plaċebo (n=232)
Driegħ	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
In-Naħa ta' Wara tal-Id	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Sider	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Oħrajn ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aOħrajn li jinkludu l-ispallegħ, id-dahar, ir-rigħejn.

Is-sigurtà tal-kura b'Picato 150 µg/g għal 3 ijiem jew kura b'Picato 500 µg/g għal jumejn, għet evalwata sa jum 57, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati u r-risponsi lokali tal-ġilda kienu minn h'ief sa moderati fl-intensità u kollha f'iequ mingħajr ma regħhu tfaċċaw.

Ġew osservati differenzi statistikament sinifikanti f'riżultati rrapportati mill-pazjenti favur pazjenti li kienu qed jirċievu Picato meta mqabbla ma' dawħ li kienu qed jirċievu għall plaċebo. Punteġġi medji globali oġħla ta' sodisfazzjon tal-pazjenti, li jindikaw livell oġħla ta' sodisfazzjoni globali, ġew osservati fil-gruppi kkurati b'ingenol mebutate meta mqabbla mal-gruppo kkurati bi plaċebo ($p < 0.001$) kif imkejla permezz tal-Kwestjonarju tas' Sodisfazzjon bil-Kura għal Medikazzjoni (TSQM – Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication).

Effikaċja fit-tul

Tliet studji follow-up, prospettivi, osservazzjonali, fit-tul, li damu sena, twettqu biex jevalwaw l-effikaċja sostnuta skont ir-rikorrenza ta' lezjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika fis-sit tal-kura, u s-sigurtà f'pazjenti li kienu rċievew kura b'Picato. Studju wieħed inkluda pazjenti kkurati b'Picato 150 µg/g fuq il-wiċċ jew qorriegħa għal 3 ijiem, u żewġ studji inkludew pazjenti kkurati b'Picato 500 µg/g fuq it-tronk jew estremittajiet għal jumejn. Dawħ il-pazjenti biss li kisbu fejqa totali fiż-żona kkurata fit-tmiem tal-istudji ta' fażi 3 (jum 57) kienu eliġibbli għal follow-up fit-tul. Il-pazjenti ġew segwiti kull 3 xhur għal 12-il xahar (ara t-tabella 5).

Tabella 5 Rata ta' rikorrenza ta' leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika		
	Picato 150 µg/g ġell Wiċċ u qorriegħa (n=108)	Picato 500 µg/g ġell Tronk u estemitajiet (n=76^c)
Rata ta' Rikorrenza 12-il xahar Stima KM (95% CI) ^a	53.9% (44.6-63.7)	56.0% (45.1-67.6)
Rata ta' Rikorrenza Bbażata fuq il- Leżjonijiet ^b 12-il xahar Medja (SD)	12.8% (19.1)	13.2% (23.0)
^a Ir-rata ta' rikorrenza hi l-istima KaplanMeier (KM) fid-data fil-mira tal-istudju tal-vista, espressa bħala perċentwal (95% CI). Ir-rikorrenza ġiet definita bħala kwalunkwe leżjoni kkawżata minn keratozi aktinika fiż-żona li kienet ikkurata qabel għal pazjenti li kisbu fejqan komplet f'jum 57 fl-istudji ta' qabel ta' fażi 3. ^b Ir-rata ta' rikorrenza bbażata fuq il-leżjonijiet għal kull pazjent, definita bħala l-proporzjon tan-numru ta' leżjonijiet ikkawżati minn keratozi aktinika wara 12-il xahar ipparagunat man-numru ta' leżjonijiet fil- <i>linja bazi</i> fl-istudji ta' qabel ta' fażi 3. ^c Minn dawn, 38 individwu ġew ikkurati fil-passat fi studju kkontrollat bi placebo ta' fażi 3 u 38 individwu ġew ikkurati fil-passat fi studju mhux ikkontrollat ta' fażi 3.		

Riskju ta' progressjoni għal karċinoma taċ-ċelloli skwamużi

Fit-tmien tal-istudju (jum 57), ir-rata ta' karċinoma taċ-ċelloli skwamużi (SCC) irrapportata fiż-żona tal-kura kienet komparabbli f'pazjenti kkurati b'ingenol mebutate ġell (0.3%, 3 minn 1,165 pazjent) u f'pazjenti kkurati bi placebo (0.3%, 2 minn 632 pazjent) fi studji kliniċi dwar keratozi aktinika li saru b'ingenol mebutate ġell.

SCC fiż-żona tal-kura ma ġiet irrapportata fl-ebda pazjent (0 minn 184 pazjent li fil-passat ġew ikkurati b'ingenol mebutate ġell) fi tliet studji prospettivi, osservazzjonali ta' follow-up fit-tul, li damu sena.

Esperjenza b'aktar minn kors wiehed ta' kura

Fi studju double blind, ikkontrollat bi placebo, ingħataw sa żewġ korsijiet ta' kura ta' Picato 150 µg/g lil 450 pazjent b'4-8 AKs f'żona ta' kura ta' 25 cm² fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa. Pazjenti li fihom l-ewwel kors ta' kura ma wassalx għal tnehhija kompleta tal-AKs kollha fiż-żona tal-kura wara 8 ġimghat, intgħażlu b'mod każwali għal kors ieħor ta' kura b'Picato jew placebo. Pazjenti li fihom l-ewwel kors ta' kura wassal għal tnehhija kompleta ġew eżaminati wara 26 u 44 ġimgha u ntgħażlu b'mod każwali għat-tieni kors ta' kura jekk kellihom rikorrenza fiż-żona tal-kura. Fil-pazjenti kollha, l-evalwazzjoni tal-effikaċja kienet 8 ġimghat wara l-għażla b'mod każwali. L-ewwel kors ta' kura, mogħti open label, irriżulta f'rata ta' tnehhija kompleta ta' 62% (277/450). Ir-riżultati tal-kors ta' kura b'għażla b'mod każwali u t-tieni kors ta' kura, huma pprezentati f'tabella 6.

Tabella 6 Tnehhija kompleta^a miż-żona ta' kura 8 ġimghat wara l-għażla b'mod każwali u Xahar 12				
	Żona ta' kura rikalcitranti^c		Żona ta' kura rikorrenti^d	
	Picato 150 µg/g ġell (n=92)	Placebo (n=49)	Picato 150 µg/g ġell (n=42)	Placebo (n=20)
8 ġimghat wara l-għażla b'mod każwali	47% (43) (p=0.001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0.013 ^b)	25% (5)
Xahar 12	18% (17) (p=0.016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0.10 ^b)	15% (3)
^a Ir-rata ta' tnehhija kompleta hi definita bħala l-proporzjon ta' pazjenti bl-ebda (żero) leżjonijiet ta' keratozi aktinika viżibbli fiż-żona tal-kura. ^b Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel ta' ġell Picato 150 µg/g imqabbel mal-placebo aġġustat għall-post anatomiku (wiċċ/qorriegħa) u l-pajjiż. ^c Pazjenti li fihom l-ewwel kors ta' kura ma wassalx għat-tnehhija kompleta tal-AKs kollha fiż-żona tal-kura.				

^d Pazjenti li fihom l-ewwel kors ta' kura wassal għat-tnehhija kompleta u li kellhom rikorrenza fiż-żona tal-kura jew f'gimgha 26 jew f'gimgha 44.

Keratozi Aktinika tal-Wiċċ u tal-Qorriegħa, l-użu sekwenzjali wara l-krijoterapija

Fi studju b'żewġ partijiet, 329 pazjent adult b'AK fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa, intgħazlu b'mod każwali għall-kura bil-ġell Picato, 150 µg/g jew placebo 3 gimghat wara l-krijoterapija tal-leżjonijiet kollha viżibbli fiż-żona tal-kura. L-istudju rreġistra pazjenti b'4 sa 8 leżjonijiet AK klinikament tipiċi, viżibbli, diskreti, mhux ipertrofiċi u mhux iperkeratotiċi f'żona kontigwa ta' kura ta' 25 cm².

Ħdax-il gimgha wara l-linja bażi, li jiġu 8 gimghat wara Picato ġel jew veikolu, ir-rata ta' tnehhija kompleta kienet ta' 61% fost il-pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali għall-ġell Picato, u 49% fost pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali għall-placebo. Wara 12-il xahar, ir-rati ta' tnehhija kompleta f'dawn il-gruppi kienu ta' 31% u 19% rispettivament. It-tnaqqis perċentwali tal-għadd AK fil-grupp ta' Picato kien ta' 83% wara 11-il gimgha u 57% wara 12-il xahar, fejn fil-grupp tal-placebo kien ta' 78% wara 11-il gimgha u 42% wara 12-il xahar. L-għadd medju ta' AKs fil-grupp ta' Picato kien ta' 5.7 fil-linja bażi, 0.8 f'gimgha 11, u 0.9 f'xahar 12, meta mqabbel ma' 5.8, 1.0 u 1.2 fil-grupp tal-placebo f'dawn il-punti ta' żmien.

Ir-riżultati tas-sigurtà mill-istudju kienu komparabbli mal-profil tas-sigurtà tal-ġel Picato, 150 µg/g bħala monoterapija.

Esperjenza bil-kura ta' żona ikbar

Fi studju double-blind, ikkontrollat bi placebo, li sar biex jevalwa l-esponiment sistemiku, Picato 500 µg/g, minn 4 stoċċijiet, ġie applikat fuq żona kontigwa ta' kura ta' 100 cm² kuljum għal jumejn konsekuttivi. Ir-riżultati ma wrew l-ebda assorbiment sistemiku. Picato 500 µg/g ġie ttollerat tajjeb meta applikat fuq żona kontigwa ta' kura ta' 100 cm² fuq it-tronk u l-estremitàjiet.

Fi studju double-blind ikkontrollat bi placebo, fuq pazjenti b'AK fuq it-tronk u l-estremitàjiet, ġie applikat prodott fil-faži ta' investigazzjoni b'ingenol mebutate ġell 600 µg/g darba kuljum, għal jumejn, tlitt ijiem jew erbat ijiem fuq erja tal-ġilda ta' 250 cm². Il-prova kienet tinkludi grupp kbir ta' pazjenti li saritilhom ħsara kbira mix-xemx. 12 mill-163 individwu kkurati bi prodott fil-faži ta' investigazzjoni ta' ingenol mebutate irrappurtaw 16-il każ ta' tumur fil-ġilda fiż-żona ta' kura (1 SCC, 1 marda ta' Bowen u 14-il keratoacanthoma wara reviżjoni tal-patoloġija ċentralizzata) meta mqabbel ma' 0/61 fil-grupp tal-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Picato f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'keratozi aktinika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Popolazzjoni anzjana

Mill-1,165 pazjent ikkurati b'Picato fl-istudji kliniċi dwar keratozi aktinika li saru b'ingenol mebutate ġell, 656 pazjent (56%) kellhom 65 sena u aktar, filwaqt li 241 pazjent (21%) kellhom 75 sena u aktar. Ma giet osservata l-ebda differenza ġenerali fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti iżgħar u daww aktar anzjani.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-profil farmakokinetiku sistemiku ta' ingenol mebutate u l-metaboliti tiegħu ma ġiex ikkaratterizzat fil-bnedmin minhabba n-nuqqas ta' livelli kwantifikabbli fid-demmi shiħ wara l-għoti fuq il-ġilda.

Assorbiment

Ma ġie osservat l-ebda assorbiment sistemiku fi jew 'il fuq mil-limitu l-aktar baxx ta' osservazzjoni (0.1 ng/mL) meta Picato 500 µg/g minn 4 stoċċijiet ġie applikat fuq żona ta' 100 cm² fuq il-parti dorsali tad-driegħ mill-minkeb 'l isfel f'pazjenti b'keratozi aktinika darba kuljum għal jumejn konsekuttivi.

Riżultati in vitro juru li ingenol mebutate ma jinibixxix jew jinduċi isoformi umani ta' ċitokrom P450.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

L-istudji mhux kliniċi dwar is-sigurtà wrew li l-għoti fuq il-ġilda ta' ingenol mebutate ġell hu ttollerat tajjeb bi kwalunkwe irritazzjoni tal-ġilda tkun reversibbli u riskju negligibbli ta' tossiċità sistemika meta jiġu osservati l-kundizzjonijiet rakkomandati tal-użu.

Fil-firien, ingenol mebutate ma ġiex assoċjat ma' effetti ta' żvilupp fetali f'dożi IV sa 5 µg/kg/kuljum (30 µg/m²/kuljum). Fil-fniek ma kien hemm l-ebda anormalitajiet maġġuri. Anormalitajiet fetali minuri jew varjanti ġew osservati f'feti ta' fniek nisa kkurati f'dożi ta' 1 µg/kg/kuljum (12 µg/m²/kuljum).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Isopropyl alcohol
Hydroxyethylcellulose
Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Benzyl alcohol
Ilma ppurifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C)

L-istoċċijiet għandhom jintremew wara li jinfethu għall-ewwel darba.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Stoċċijiet laminati b'doża waħda b'saff intern ta' Polyethylene b'Densità Għolja (HDPE) u aluminju bħala s-saff li jostakola. Għotjien tal-HDPE.

Picato 500 µg/g ġell hu disponibbli f'kartuna li jkun fiha 2 stoċċijiet b'0.47 g ta' ġell kull wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/796/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Novembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Lulju 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Gestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni: Sabiex tkompli tiġi investigata l-inċidenza ta' tumuri malinni tal-ġilda fiż-żona tal-kura, b'mod partikolari karċinoma taċ-ċelloli skwamużi, l-MAH għandu jwettaq u jipprezenta r-riżultati ta' prova double-blind fejn il-pazjenti jkunu magħżula b'mod każwali f'pazjenti kkurati b'ingenol mebutate mqabbla ma' kontroll bil-vettur, għal mill-inqas 18-il xahar ta' follow-up. L-istudju għandu jkun ibbażat fuq protokoll li jkun hemm qbil fuqu.	
Ir-rapport finali tal-istudju għandu jiġi sottomess:	31 ta' Diċembru

	2024
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni: Sabiex tiġi investigata r-rata ta' tumuri malinni tal-ġilda (karċinoma taċ-ċelloli skwamużi, marda ta' Bowen, karċinoma taċ-ċelloli bażali, keratoacanthoma, melanoma malinna) f'pazjenti b'keratozi aktinika kkurati b'ingenol mebutate, l-MAH għandu jwettaq u jippreżenta r-rizultati ta' studju dwar koorti li jqabbel il-pazjenti kkurati b'ingenol mebutate ma' pazjenti esposti għal kuri oħra ta' keratozi aktinika. Ir-rapport finali tal-istudju għandu jiġi sottomess:	
	31 ta' Dicembru 2020

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETAR

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' 150 mikrogramma/g ĠELL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Picato 150 mikrogramma/g ġell
ingenol mebutate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull gramma ta' ġell fiha 150 mikrogramma ta' ingenol mebutate. Kull stoċċ fih 70 mikrogramma ta' ingenol mebutate f'0.47 g ta' ġell

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Isopropyl alcohol
Hydroxyethylcellulose
Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Benzyl alcohol
Ilma ppurifikat

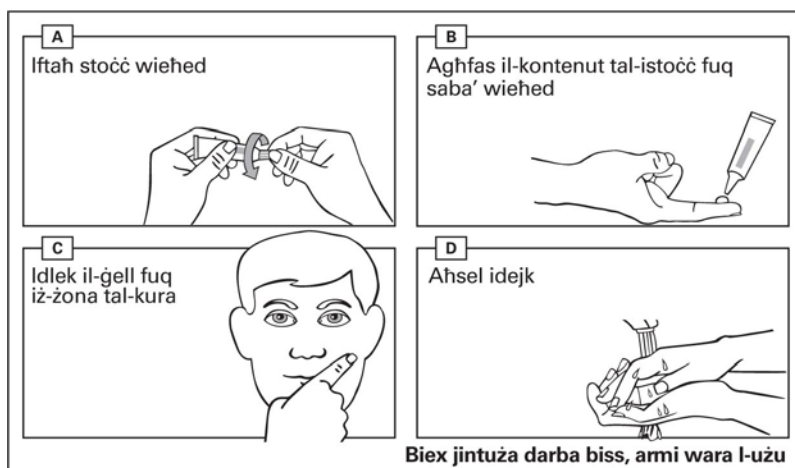
4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

ġell
3 stoċċijiet

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Biex jintuża darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal fuq il-gilda

Biex jiġi stampat fuq in-naħa ta' ġewwa tal-ġhatu tal-kartuna:



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/796/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Picato 150 µg/g

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' 500 mikrogramma/g ĠELL****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Picato 500 mikrogramma/g ġell
ingenol mebutate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull gramma ta' ġell fiha 500 mikrogramma ta' ingenol mebutate. Kull stoċċ fih 235 mikrogramma ta' ingenol mebutate f'0.47 g ta' ġell.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Isopropyl alcohol
Hydroxyethylcellulose
Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Benzyl alcohol
Ilma ppurifikat

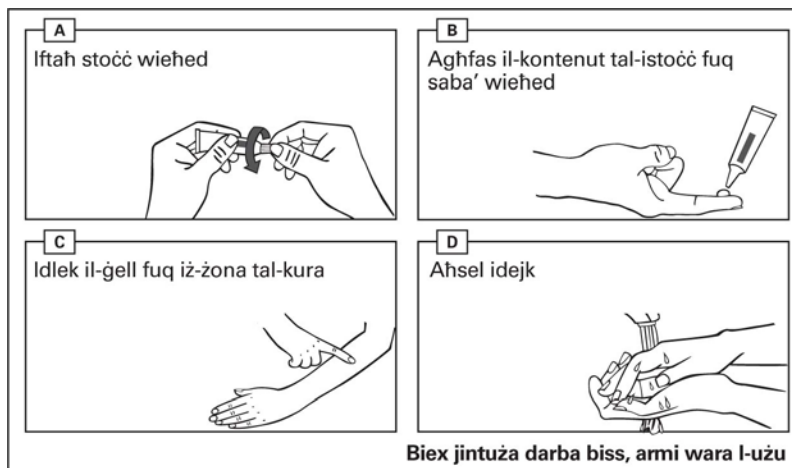
4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

ġell
2 stoċċijiet

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Biex jintuża darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal fuq il-gilda

Biex jiġi stampat fuq in-naħa ta' ġewwa tal-ġhatu tal-kartuna:



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/796/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Picato 500 µg/g

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN STOĊĊ 150 µg/g ĠELL
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Picato 150 µg/g ġell
ingenol mebutate
Użu għal fuq il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.47 g

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN STOĊĊ 500 µg/g ĠELL
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Picato 500 µg/g ġell
ingenol mebutate
Użu għal fuq il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.47 g

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li jidher fuq il-pakketti awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medicinali li m'ghaduk awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Picato 150 mikrogramma/gramma ġell ingenol mebutate

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Picato u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Picato
3. Kif għandek tuża Picato
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Picato
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Picato u għalxiex jintuża

Picato fih is-sustanza attiva ingenol mebutate.

Din il-mediċina tintuża għall-kura topika (fuq il-ġilda) ta' keratozi aktinika, li tisseejjah ukoll keratozi solari, fl-adulti. Keratozijiet aktinici huma żoni ħarxin tal-ġilda li ssibhom f'nies li jkunu ġew esposti żżejjed għax-xemx matul hajjithom. Picato 150 mikrogramma/gramma ġell jintuża għal keratozi aktinika fuq il-wieċ u l-qorriegħa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Picato

Tużax Picato

- jekk inti allergiku għal ingenol mebutate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Picato.

- Iddahħalx Picato f'għajnejk. Aħsel idejk bir-reqqa wara li tkun applikajt il-ġell. Aħsel idejk mill-ġdid jekk tkun missejt iż-żona fejn tkun applikajt il-ġell. Oqgħod attent biex ma tittrasferixxi il-ġell miż-żona tat-trattament għal go għajnejk. F'każ ta' kuntatt aċċidentali mal-għajnejn, neħhi l-ġell billi tlaħlaħ għajnejk b'ħafna ilma u fittex assistenza medika kemm jista' jkun malajr.
- Tiblax din il-mediċina. Ixrob ħafna ilma jekk tibla' aċċidentalment din il-mediċina u fittex assistenza medika.
- Aċċerta ruħek li l-ġilda tiegħek tkun fieqet minn kwalunkwe kura jew operazzjoni oħra qabel ma tuża din il-mediċina. Tapplikax Picato fuq feriti miftuħin jew ġilda li jkun fiha feriti.

- Tapplikax din il-medicina internament, fiż-żona qrib l-ghajnejn, fuq in-naħa ta' ġewwa tal-imnifsejn, fuq in-naħa ta' ġewwa tal-widnejn u fuq ix-xufftejn.
- Evita kemm jista' jkun id-dawl tax-xemx (dan jinkludi sunlamps u tanning beds).
- Kun vigili għal kwalunkwe rqajja' homor u bil-qoxra godda, feriti miftuhin, formazzjonijiet fuq il-ġilda minfuħa jew bil-felul fiż-żona ta' kura. Jekk ikollok xi waħda minn dawn, kellek lit-tabib tiegħek minnufih.
- Din il-medicina hi intenzjonata biex tikkura żona waħda ta' 25 cm² għal tliet ijiem.
- Tapplikax iktar ġell milli t-tabib tiegħek ikun irrakkomanda.
- Għandek tistenna li jkollok reazzjonijiet lokali tal-ġilda, bħal ħmura u nefħa, wara l-kura b'din il-medicina (ara sezzjoni 4). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk dawn ir-reazzjonijiet lokali tal-ġilda jsiru severi.

Tfal u adolexxenti

Keratozi aktinika ma sseħħx fit-tfal, u din il-medicina m'għandhiex tintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Picato

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicini oħra.

Jekk fil-passat użajt Picato jew medicini oħra simili, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tibda l-kura.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Għandek tevita l-użu ta' Picato jekk inti tqila.

Jekk qed tredda' evita kuntatt fiżiku bejn it-tarbija u ż-żona kkurata għal 6 sigħat wara l-applikazzjoni ta' din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina m'għandha l-ebda effett fuq il-kura tiegħek li ssuq jew tuża l-magni.

3. Kif għandek tuża Picato

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

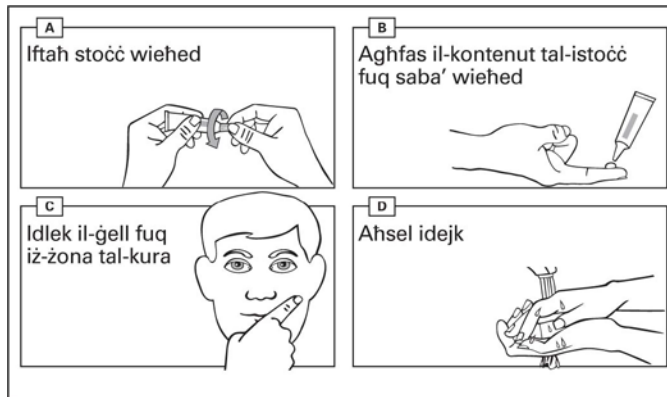
Jekk tkun ingħatajt riċetta għal żewġ qawwiet differenti għall-kura ta' żewġ żoni differenti, għandek taċċerta ruħek li tuża l-qawwa li għaliha ngħatajt riċetta fiż-żona korretta. Tapplikax il-500 mikrogramma/g ta' ġell fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa minhabba li dan jista' jwassal għal risponsi lokali tal-ġilda intensi.

- Il-kura ta' keratozi aktinika fuq il-wiċċ u l-qorriegħa tikkonsisti minn stoċċ wiehed ta' Picato 150 mikrogramma/g ġell (li fih 70 mikrogramma ta' ingenol mebutate) darba kuljum għal 3 ijiem konsekuttivi.

Istruzzjonijiet għall-użu:

- Iftaħ stoċċ ġdid kull darba li tuża din il-medicina. Nehhi l-ghatu mill-istoċċ kemm kemm qabel tużah.
- Aghfas il-ġell minn stoċċ wiehed fuq tarf ta' saba'.
- Idlek il-kontenut ta' stoċċ wiehed fuq żona waħda ta' 25 cm² (eż. 5 cm x 5 cm).
- Ogħrok bil-mod il-ġell fuq iż-żona tal-kura.
- Halli ż-żona tinxf għal 15-il minuta. Evita li tmiss iż-żona tal-kura għal 6 sigħat wara li tapplika l-medicina.
- Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma immedjatament wara li tidlek il-ġell, u wkoll bejn l-ghoti, jekk tkun ingħatajt riċetta għal żewġ qawwiet differenti għal-kura ta' żewġ żoni differenti.

- Tidlikx din il-medicina immedjatament wara li tiehu doċċa jew inqas minn sagħtejn qabel hin l-irquad.
- Tahsilx iż-żoni fejn tkun dlikt il-ġell għal mill-inqas 6 sigħat wara li tkun dliktu.
- Tmissx iż-żona tal-kura u thallix lil haddiehor jew xi annimali domestiċi jmissu iż-żona tal-kura għal perjodu ta' 6 sigħat wara li tidlek il-ġell.
- Tgħattix iż-żona kkurata b'faxex li ma jhallux arja jew ilma jghaddu minnhom wara li tkun dlikt din il-medicina.
- L-effett shih ta' Picato jista' jiġi evalwat madwar 8 ġimgħat wara l-kura.



Jekk tuża Picato għal kura tal-ghonq

Jekk iktar minn nofs iż-żona tal-kura tinsab fil-parti *ta' fuq* tal-ghonq:

- Uża Picato 150 mikrogramma/g ġell (il-wiċċ u l-qorriegħ).

Jekk iktar minn nofs iż-żona tal-kura tinsab fil-parti *t'isfel* tal-ghonq:

- Uża Picato 500 mikrogramma/g ġell (it-tronk u l-estremajiet).

Jekk tuża Picato aktar milli suppost

Aħsel iż-żona bis-sapun u bl-ilma. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tesperjenza reazzjonijiet severi tal-ġilda.

Jekk tinsa tuża Picato

Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinsa tuża Picato.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tesperjenza reazzjoni allergika li tista' tinkludi nefha tal-ħalq, ilsien jew gerżuma meta tuża din il-medicina. Dan l-effett sekondarju mhux komuni.

Wara li tuża din il-medicina, il-ġilda fejn tapplikaha x'aktarx li se ssir ħamra, titqaxxar jew ikollha skorċi. Dawn l-effetti sekondarji spiss isehhu fi żmien jum wiehed wara li tapplika din il-medicina. L-effetti sekondarji jistgħu jmorru għall-agħar sa ġimgħa waħda wara li tkun waqfaft tuża din il-medicina. Normalment imorru għall-aħjar fi żmien ġimagħtejn minn meta tkun bdejt il-kura.

Tista' ssehħ infezzjoni tal-ġilda fiż-żona tal-kura (giet irrappurtata bħala effett sekondarju komuni, li tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni, meta l-wiċċ u l-qorriegħa ġew ikkurati).

Nefha fis-sit tal-applikazzjoni hi komuni ħafna (giet irrappurtata f' iktar minn 1 minn kull 10 persuni). Nefha fis-sit tal-applikazzjoni fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa tista' tersaq lejn iż-żona tal-ghajn.

Jekk is-sintomi deskritti hawn fuq ikomplu jintensifikaw wara l-ewwel ġimgħa li tkun waqft tuża din il-medicina, jew jekk ikun hemm tnixxija ta' materja, jista' jkollok infezzjoni u għandek tikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

L-effetti sekondarji li jseħhu l-aktar ta' spiss meta tikkura l-wieċ u l-qorriegħa:

Effetti sekondarji komuni hafna fuq iż-żona tal-kura, jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Xi ftit mis-saff ta' barra tal-ġilda tiegħek jista' jitqaxxar (erożjoni)
- Infafet (bżieżaq żgħar, ponot)
- Tqaxxir (qxur)
- Skorċi ta' feriti
- Ħmura minħabba t-twessigh ta' vini żgħar tad-demmm (eritema)
- Uġigh (li jinkludi ħruq fis-sit tal-applikazzjoni)

L-iktar effetti sekondarji komuni meta tikkura t-tronk u l-estremajiet:

Effetti sekondarji komuni hafna fuq iż-żona tal-kura, jistghu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Xi ftit mis-saff ta' barra tal-ġilda tiegħek jista' jitqaxxar (erożjoni)
- Infafet (vexxikuli, ponot)
- Tqaxxir (il-ġilda titqaxxar)
- Skorċi
- Ħmura minħabba t-twessigh tal-vini ż-żgħar tad-demmm (eritema)

Effetti sekondarji possibbli ohrajn meta tikkura l-wieċ u l-qorriegħa:

Effetti sekondarji komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Ħakk (pruritus)
- Irritazzjoni

Effetti sekondarji ohrajn:

- Nefha taż-żona madwar l-ghajnejn (edema periorbitali)
- Nefha (edema) tal-kappell tal-ghajn
- Uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Tnemnim jew tmewwit (parestesija)
- Feriti miftuħin (ulċera)
- Ħruġ (tnixxija) ta' fluwidu
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda (tibdil fil-pigmentazzjoni)

Effetti sekondarji ohrajn:

- Uġigh fl-ghajnejn
- Korrimment jew irritazzjoni tal-wieċ tal-ghajn (kornea, konġuntiva) wara esponiment aċċidentali

Effetti sekondarji rari, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 persuna:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Ċikatriċi

Effetti sekondarji ohra possibbli meta tikkura t-tronk u l-estremajiet:

Effetti sekundarji komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Hakk (prurite)
- Irritazzjoni
- Uġiġh (li jinkludi hruq fis-sit tal-applikazzjoni)

Effetti sekundarji mhux komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Tnemnim jew tmewwit (parestesija)
- Feriti miftuħin (ulċera)
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda (tibdil fil-pigmentazzjoni)
- Shana

Effetti sekundarji oħrajn:

- Korrimment jew irritazzjoni tal-wieċ tal-ġajn (kornea, konguntiva) wara esponiment aċċidentali

Effetti sekundarji rari, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 persuna:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Ċikatriċi

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali minnha f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Picato

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara EXP u fuq l-istoċċ wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Biex jintuża darba biss. Tużax l-istoċċijiet mill-ġdid wata li jkunu nfethu.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**X'fih Picato**

- Is-sustanza attiva hi ingenol mebutate. Kull gramma ta' ġell fiha 150 mikrogramma ta' ingenol mebutate. Kull stoċċ fih 70 mikrogramma ta' ingenol mebutate f'0.47 g ta' ġell.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma isopropyl alcohol, hydroxyethylcellulose, citric acid monohydrate, sodium citrate, benzyl alcohol, ilma ppurifikat.

Kif jidher Picato u l-kontenut tal-pakkett

Picato 150 mikrogramma/g ġell hu ċar u bla kulur u kull kartuna fiha 3 stoċċijiet b'0.47 g ta' ġell f'kull wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

Manifattur

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Ireland**Slovenija**

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Picato 500 mikrogramma/gramma ġell ingenol mebutate

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Picato u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Picato
3. Kif għandek tuża Picato
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Picato
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Picato u għalxiex jintuża

Picato fih is-sustanza attiva ingenol mebutate.

Din il-mediċina tintuża għall-kura topika (fuq il-ġilda) ta' keratozi aktinika, li tissejjah ukoll keratozi solari, fl-adulti. Keratozijiet aktiniċi huma żoni harxin tal-ġilda li ssibhom f'nies li jkunu ġew esposti żżejjed għax-xemx matul hajjithom. Picato 500 mikrogramma/gramma ġell jintuża għal keratozi aktinika fuq il-ġisem, dirghajn, idejn u riglejn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Picato

Tużax Picato

- jekk inti allergiku għal ingenol mebutate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Picato.

- Iddahħalx Picato f'għajnejk. Aħsel idejk bir-reqqa wara li tkun applikajt il-ġell. Aħsel idejk mill-ġdid jekk tkun missejt iż-żona fejn tkun applikajt il-ġell. Oqgħod attent biex ma tittrasferixxi il-ġell miż-żona tat-trattament għal go għajnejk. F'każ ta' kuntatt aċċidentali mal-għajnejn, nehhi l-ġell billi tlaħlaħ għajnejk b'ħafna ilma u fittex assistenza medika kemm jista' jkun malajr.
- Tiblax din il-mediċina. Ixrob ħafna ilma jekk tibla' aċċidentalment din il-mediċina u fittex assistenza medika.
- Aċċerta ruħek li l-ġilda tiegħek tkun fieqet minn kwalunkwe kura jew operazzjoni oħra qabel ma tuża din il-mediċina. Tapplikax Picato fuq feriti miftuħin jew ġilda li jkun fiha feriti.

- Tapplikax din il-medicina internament, fiż-żona qrib l-ghajnejn, fuq in-naħa ta' ġewwa tal-imnifsejn, fuq in-naħa ta' ġewwa tal-widnejn u fuq ix-xufftejn.
- Evita kemm jista' jkun id-dawl tax-xemx (dan jinkludi sunlamps u tanning beds).
- Kun vigili għal kwalunkwe rqajja' homor u bil-qoxra godda, feriti miftuħin, formazzjonijiet fuq il-ġilda minfuħa jew bil-felul fiż-żona ta' kura. Jekk ikollok xi waħda minn dawn, kellek lit-tabib tiegħek minnufih.
- Din il-medicina hi intenzjonata biex tikkura żona waħda ta' 25 cm² għal tliet jumejn.
- Tapplikax iktar ġell milli t-tabib tiegħek ikun irrakkomanda.
- Għandek tistenna li jkollok reazzjonijiet lokali tal-ġilda, bħal ħmura u neffa, wara l-kura b'din il-medicina (ara sezzjoni 4). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk dawn ir-reazzjonijiet lokali tal-ġilda jsiru severi.

Tfal u adolexxenti

Keratozi aktinika ma sseħħx fit-tfal, u din il-medicina m'għandhiex tintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Picato

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicini oħra.

Jekk fil-passat użajt Picato jew medicini oħra simili, għid lit-tabib tiegħek qabel ma tibda l-kura.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Għandek tevita l-użu ta' Picato jekk inti tqila.

Jekk qed tredda' evita kuntatt fiżiku bejn it-tarbija u ż-żona kkurata għal 6 sigħat wara l-applikazzjoni ta' din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina m'għandha l-ebda effett fuq il-kura tiegħek li ssuq jew tuża l-magni.

3. Kif għandek tuża Picato

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

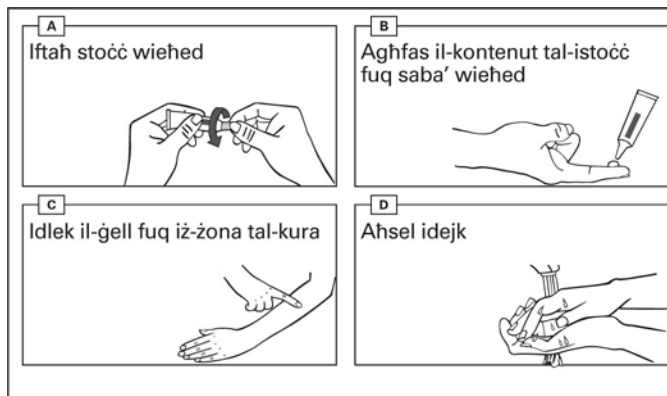
Jekk tkun ingħatajt riċetta għal żewġ qawwiet differenti għall-kura ta' żewġ żoni differenti, għandek taċċerta ruħek li tuża l-qawwa li għaliha ingħatajt riċetta fiż-żona korretta. Tapplikax il-500 mikrogramma/g ta' ġell fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa minhabba li dan jista' jwassal għal risponsi lokali tal-ġilda intensi.

- Il-kura ta' keratozi aktinika fuq il-ġisem, dirghajn, idejn u riġlejn tikkonsisti minn stoċċ wiehed ta' Picato 500 mikrogramma/g ġell (li fih 235 mikrogramma ta' ingenol mebutate) darba kuljum għal jumejn konsekuttivi.

Istruzzjonijiet għall-użu:

- Iftaħ stoċċ ġdid kull darba li tuża din il-medicina. Nehhi l-ghatu mill-istoċċ kemm kemm qabel tużah.
- Aghfas il-ġell minn stoċċ wiehed fuq tarf ta' saba'.
- Idlek il-kontenut ta' stoċċ wiehed fuq żona waħda ta' 25 cm² (eż. 5 cm x 5 cm).
- Ogħrok bil-mod il-ġell fuq iż-żona tal-kura.
- Halli ż-żona tinxf għal 15-il minuta. Evita li tmiss iż-żona tal-kura għal 6 sigħat wara li tapplika l-medicina.
- Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma immedjatament wara li tidlek il-ġell, u wkoll bejn l-ghoti, jekk tkun ingħatajt riċetta għal żewġ qawwiet differenti għal-kura ta' żewġ żoni differenti. Jekk qed tikkura idejk, għandek taħsel biss it-tarf tas-saba' li tkun użajt biex tidlek il-ġell.

- Tidlikx din il-medicina immedjatament wara li tiehu doċċa jew inqas minn sagħtejn qabel hin l-irquad.
- Tahsilx iż-żoni fejn tkun dlikt il-ġell għal mill-inqas 6 sigħat wara li tkun dliktu.
- Tmissx iż-żona tal-kura u thallix lil haddiehor jew xi annimali domestiċi jmissu iż-żona tal-kura għal perjodu ta' 6 sigħat wara li tidlek il-ġell.
- Tgħattix iż-żona kkurata b'faxex li ma jhallux arja jew ilma jghaddu minnhom wara li tkun dlikt din il-medicina.
- L-effett shih ta' Picato jista' jiġi evalwat madwar 8 ġimgħat wara l-kura.



Jekk tuża Picato għal kura tal-ghonq

Jekk iktar minn nofs iż-żona tal-kura tinsab fil-parti *ta' fuq* tal-ghonq:

- Uża Picato 150 mikrogramma/g ġell (il-wiċċ u l-qorriegħ).

Jekk iktar minn nofs iż-żona tal-kura tinsab fil-parti *t'isfel* tal-ghonq:

- Uża Picato 500 mikrogramma/g ġell (it-tronk u l-estremijiet)

Jekk tuża Picato aktar milli suppost

Ahsel iż-żona bis-sapun u bl-ilma. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk tesperjenza reazzjonijiet severi tal-ġilda.

Jekk tinsa tuża Picato

Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk tinsa tuża Picato.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tesperjenza reazzjoni allergika li tista' tinkludi nefha tal-ħalq, ilsien jew gerżuma meta tuża din il-medicina. Dan l-effett sekondarju mhux komuni.

Wara li tuża din il-medicina, il-ġilda fejn tapplikaha x'aktarx li se ssir ħamra, titqaxxar jew ikollha skorċi. Dawn l-effetti sekondarji spiss isehhu fi żmien jum wiehed wara li tapplika din il-medicina. L-effetti sekondarji jistgħu jmorru għall-agħar sa ġimgħa waħda wara li tkun waqfaft tuża din il-medicina. Normalment imorru għall-aħjar fi żmien 4 ġimgħat minn meta tkun bdejt il-kura.

Tista' ssehħ infezzjoni tal-ġilda fiż-żona tal-kura (giet irrappurtata bħala effett sekondarju komuni, li tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 persuni, meta l-wiċċ u l-qorriegħa ġew ikkurati).

Nefha fis-sit tal-applikazzjoni hi komuni ħafna (giet irrappurtata f' iktar minn 1 minn kull 10 persuni). Nefha fis-sit tal-applikazzjoni fuq il-wiċċ jew il-qorriegħa tista' tersaq lejn iż-żona tal-ghajn.

Jekk is-sintomi deskritti hawn fuq ikomplu jintensifikaw wara l-ewwel ġimgħa li tkun waqft tuża din il-medicina, jew jekk ikun hemm tnixxija ta' materja, jista' jkollok infezzjoni u għandek tikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

L-effetti sekondarji li jsejtnu l-aktar ta' spiss meta tikkura l-wieċ u l-qorriegħa:

Effetti sekondarji komuni hafna fuq iż-żona tal-kura, jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Xi ftit mis-saff ta' barra tal-ġilda tiegħek jista' jitqaxxar (erożjoni)
- Infafet (bżieżaq żgħar, ponot)
- Tqaxxir (qxur)
- Skorċi ta' feriti
- Ħmura minħabba t-twessigh ta' vini żgħar tad-demmm (eritema)
- Uġigh (li jinkludi ħruq fis-sit tal-applikazzjoni)

L-iktar effetti sekondarji komuni meta tikkura t-tronk u l-estremajiet:

Effetti sekondarji komuni hafna fuq iż-żona tal-kura, jistghu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Xi ftit mis-saff ta' barra tal-ġilda tiegħek jista' jitqaxxar (erożjoni)
- Infafet (vexxikuli, ponot)
- Tqaxxir (il-ġilda titqaxxar)
- Skorċi
- Ħmura minħabba t-twessigh tal-vini ż-żgħar tad-demmm (eritema)

Effetti sekondarji possibbli oħrajn meta tikkura l-wieċ u l-qorriegħa:

Effetti sekondarji komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Ħakk (pruritus)
- Irritazzjoni

Effetti sekondarji oħrajn:

- Nefħa taż-żona madwar l-ghajnejn (edema periorbitali)
- Nefħa (edema) tal-kappell tal-ghajn
- Uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Tnemnim jew tmewwit (parestesija)
- Feriti miftuħin (ulċera)
- Ħruġ (tnixxija) ta' fluwidu
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda (tibdil fil-pigmentazzjoni)

Effetti sekondarji oħrajn:

- Uġigh fl-ghajnejn
- Korrimment jew irritazzjoni tal-wieċ tal-ghajn (kornea, konġuntiva) wara esponiment aċċidentali

Effetti sekondarji rari, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 persuna:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Ċikatriċi

Effetti sekundarji ohra possibbli meta tikkura t-tronk u l-estrematajiet:

Effetti sekundarji komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Hakk (prurite)
- Irritazzjoni
- Uġiġh (li jinkludi hruq fis-sit tal-applikazzjoni)

Effetti sekundarji mhux komuni, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuna:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Tnemnim jew tmewwit (parestesija)
- Feriti miftuħin (ulċera)
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda (tibdil fil-pigmentazzjoni)
- Shana

Effetti sekundarji oħrajn:

- Korrimment jew irritazzjoni tal-wieċ tal-ġajin (kornea, konġuntiva) wara esponent accidentali

Effetti sekundarji rari, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 persuna:

Fuq iż-żona tal-kura:

- Ċikatriċi

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali minnizata f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Picato

Żomm din il-medicina fejn ma tidherx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara l-id-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara EXP u fuq l-istoċċ wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fi frigġ (2°C – 8°C).

Biex jintuża darba biss. Tużax l-istoċċijiet mill-ġdid wata li jkun nfeθu.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqs lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Picato

- Is-sustanza attiva hi ingenol mebutate. Kull gramma ta' ġell fiha 500 mikrogramma ta' ingenol mebutate. Kull stoċċ fih 235 mikrogramma ta' ingenol mebutate f'0.47 g ta' ġell.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma isopropyl alcohol, hydroxyethylcellulose, citric acid monohydrate, sodium citrate, benzyl alcohol, ilma ppurifikat.

Kif jidher Picato u l-kontenut tal-pakkett

Picato 500 mikrogramma/g ġell hu ċar u bla kulur u kull kartuna fiha 2 stoċċijiet b'0.47 g ta' ġell f'kull wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

Manifattur

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 12
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

LEO Pharma AS
Tel: +45 44 94 58 88

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI
TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ingenol mebutate, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Meta jiġi kkunsidrat l-iskop ta' trattament għall-keratozi aktinika, li huwa l-prevenzjoni ta' tumuri malinni tal-ġilda, u meta jiġi kkunsidrat in-numru ta' każijiet ta' tumuri fil-ġilda rrappurtati għall-ingenol mebutate fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq, il-PRAC għandu tħassib serju dwar l-impatt ta' riskju tat-tumuri fil-ġilda fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Picato. Il-PRAC huwa tal-opinjoni li hemm bżonn li titwettaq reviżjoni bir-reqqa tal-impatt tad-dejta kollha relatata mat-tumuri malinni tal-ġilda, inklużi r-riżultati tal-istudju LP0041-63, dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Picato. Barra minn hekk, l-informazzjoni tal-prodott għandha tkun varjata rigward l-użu ta' ingenol mebutate u r-riskju ta' tumuri malinni tal-ġilda. Il-PRAC iddeċieda li huwa meħtieġ DHPC sabiex jittaffa dan ir-riskju.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ingenol mebutate is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom ingenol mebutate huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.