

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Picato 150 mikrogramów/gram żelu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 gram żelu zawiera 150 µg ingenolu mebutynianu (ingenoli mebutas). Każda tuba zawiera 70 µg ingenolu mebutynianu w 0,47 g żelu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Przezroczysty, bezbarwny żel.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Picato jest wskazany w miejscowym leczeniu rogowacenia słonecznego, bez hiperkeratozy, bez cech przerostu u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Rogowacenie słoneczne na twarzy i owłosionej skórze głowy u dorosłych

Jedną tubę produktu Picato 150 µg/g żel (zawierającą 70 µg ingenolu mebutynianu), należy nakładać na zmienioną chorobowo powierzchnię raz na dobę przez 3 kolejne dni.

Optymalny wynik leczenia może być oceniony po około 8 tygodniach leczenia.

Można powtórzyć cykl leczenia produktem Picato w przypadku stwierdzenia niecałkowitej odpowiedzi podczas badania kontrolnego po 8 tygodniach bądź w przypadku zmian, które zostały uznane za wyleczone podczas tego badania, a ich nawrót został stwierdzony na kolejnych wizytach

Dzieci i młodzież

Nie stosowano produktu Picato w tym wskazaniu w populacji dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z obniżoną odpornością

Brak danych dotyczących leczenia pacjentów z obniżoną odpornością, jednak nie przypuszcza się, że wystąpi ryzyko działania ogólnego ingenolu mebutynianu, ponieważ nie wchłania się on ogólnoustrojowo.

Sposób stosowania

Zawartość jednej tuby pokrywa 25 cm² leczonej powierzchni (np. 5 cm x 5 cm). Tuba jest przeznaczona tylko do jednorazowego użycia i należy ją wyrzucić po użyciu (patrz punkt 6.6).

Żel z tuby należy wycisnąć na opuszek palca i rozprowadzić w całości równomiernie na leczonej powierzchni i pozostawić do wyschnięcia na 15 minut. Zawartość jednej tuby powinna być zużyta na jedną leczoną powierzchnię 25 cm².

Do jednorazowego użycia.

Leczenie szyi:

Jeżeli więcej niż połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana na górnej części szyi, produkt Picato 150 µg/g żel należy zastosować w takiej samej dawce jak na skórze twarzy i owłosionej skórze głowy. Jeżeli więcej niż połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana na dolnej części szyi, należy zastosować produkt Picato 500 µg/g żel w takiej samej dawce jak na skórze tułowia i kończyn.

W przypadku jednoczesnego leczenia zmian na twarzy, owłosionej skórze głowy czy jakiegokolwiek innej powierzchni na tułowie lub kończynach, pacjent powinien być poinformowany o konieczności stosowania odpowiednich dawek. Należy zachować ostrożność aby pacjent nie zastosował dawki produktu Picato 500 µg/g żel na twarzy lub owłosionej skórze głowy, gdyż może to spowodować częstsze występowanie miejscowych odpowiedzi skórnych.

Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności umycia rąk mydłem i wodą natychmiast po aplikacji produktu Picato, a także pomiędzy aplikacjami produktu na dwie różne powierzchnie wymagające różnych dawek produktu. W przypadku leczenia rąk, należy umyć tylko opuszek palca, którym nakładano żel. Należy unikać mycia i dotykania leczonej powierzchni przez 6 godzin po aplikacji produktu Picato. Po tym czasie leczona powierzchnia może być umyta łagodnym mydłem i wodą.

Nie należy nakładać produktu Picato bezpośrednio po wzięciu prysznicza i przynajmniej na 2 godziny przed snem.

Nie należy zakrywać leczonej powierzchni opatrunkami okluzyjnymi po aplikacji produktu Picato.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Narażenie oczu na produkt

Kontakt z oczami może spowodować chemiczne zapalenie spojówek i oparzenia rogówki. Pacjenci powinni dokładnie umyć ręce po aplikacji żelu i w razie kontaktu z leczoną powierzchnią w celu uniknięcia przypadkowego przeniesienia żelu do oczu. W razie przypadkowego kontaktu, należy natychmiast przemyć oczy dużą ilością wody a pacjent powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Po przypadkowym kontakcie produktu Picato z oczami należy spodziewać się zaburzeń oka takich jak: ból oka, obrzęk powiek i obrzęk okołoczołowy (patrz punkt 4.8).

Spożycie

Nie należy spożywać produktu Picato. W razie przypadkowego spożycia produktu, pacjent powinien wypić dużo wody i zgłosić się do lekarza.

Ogólne

Nie zaleca się stosowania produktu Picato dopóty, dopóki skóra nie zagoi się po uprzednim leczeniu jakimkolwiek produktem leczniczym czy leczeniu chirurgicznym i nie należy stosować go na otwarte

rany lub na uszkodzoną skórę, gdzie bariera skórna jest naruszona. Produktu Picato nie należy stosować w okolicy oczu, wewnątrz nozdrzy, wewnątrz ucha lub na usta.

Miejscowe odpowiedzi skórne

Należy spodziewać się wystąpienia miejscowych odpowiedzi skórnych takich jak: rumień, złuszczenie się skóry oraz strupienie po aplikacji produktu Picato na skórę (patrz punkt 4.8). Miejscowe odpowiedzi skórne są przemijające i zazwyczaj pojawiają się w ciągu 1 dnia po rozpoczęciu leczenia osiągając największą intensywność do 1 tygodnia po ukończeniu leczenia. Miejscowe odpowiedzi skórne zazwyczaj ustępują w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia w obrębie twarzy i owłosionej skóry głowy i w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia w okolicy tułowia i kończyn. Nie można adekwatnie ocenić wyniku leczenia dopóty, dopóki nie ustąpią miejscowe odpowiedzi skórne.

Ekspozycja na światło słoneczne

Przeprowadzono badania w celu oceny wpływu promieniowania UV na skórę po zastosowaniu pojedynczej i wielokrotnych aplikacji ingenolu mebutynianu w żelu, 100 µg/g. Ingenolu mebutynian w żelu nie wykazywał żadnych właściwości wywołujących podrażnienie lub alergię na światło. Niemniej jednak, z uwagi na rodzaj choroby, należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne (w tym lampy czy łóżka opalające) lub je zminimalizować.

Rogowiak kolczystokomórkowy, rak podstawnkomórkowy, choroba Bowena, rak płaskonabłonkowy

Z porejestracyjnych badań klinicznych oraz z badań prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu otrzymano raporty o występowaniu rogowiaka kolczystokomórkowego, raka podstawnkomórkowego, choroby Bowena, raka płaskonabłonkowego na leczonej powierzchni, pojawiające się od tygodni do miesięcy po zastosowaniu ingenolu mebutynianu w żelu (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność, stosując ingenolu mebutynian u pacjentów z nowotworami skóry w wywiadzie. Pracownicy fachowego personelu medycznego powinni poradzić pacjentom, aby zachowali czujność i w przypadku pojawienia się jakiegokolwiek zmiany na leczonej powierzchni, powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Postępowanie w rogowaceniu słonecznym

W przypadku klinicznie atypowych zmian rogowacenia słonecznego lub zmian podejrzanych o nowotwór złośliwy, należy przeprowadzić biopsję w celu ustalenia odpowiedniego leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Interakcje z lekami wchłanianymi ogólnoustrojowo są mało prawdopodobne z uwagi na to, że produkt Picato nie wchłania się ogólnoustrojowo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ingenolu mebutynianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały nieznaczną toksyczność na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi leczonych ingenolu mebutynianem stosowanym na skórę jest uznawane za mało prawdopodobne, ponieważ produkt Picato nie wchłania się ogólnoustrojowo. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Picato w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Produkt Picato nie wchłania się ogólnoustrojowo, dlatego nie przewiduje się wpływu produktu na noworodka i (lub) niemowlę karmione piersią. Karmiąca matka powinna zostać poinformowana, że należy unikać fizycznego kontaktu noworodka i (lub) niemowlęcia z powierzchnią leczonej skóry przez 6 godzin po aplikacji produktu Picato.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ingenolu mebutynianu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Picato nie ma wpływu lub ma wpływ nieistotny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są miejscowe odpowiedzi skórne w tym: rumień, złuszczenie, strupienie, obrzęk, pęcherzyki i (lub) krostki, nadżerki i (lub) owrzodzenia w miejscu aplikacji ingenolu mebutynianu w żelu, patrz tabela 1 według terminologii MedDRA. W następstwie aplikacji ingenolu mebutynianu, u większości pacjentów (> 95%) wystąpiła co najmniej jedna miejscowa odpowiedź skórna. Infekcja w miejscu aplikacji była raportowana w przypadku leczenia twarzy i owłosionej skóry głowy.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia ekspozycję na produkt Picato 150 µg/g lub 500 µg/g u 499 pacjentów z rogowaceniem słonecznym leczonych w czterech badaniach klinicznych 3 fazy kontrolowanych podłożem produktu, do których włączono w sumie 1002 pacjentów oraz z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. U pacjentów stosowano na obszar leczonej skóry (powierzchnia 25 cm²) produkt Picato o stężeniu 150 µg/g lub 500 µg/g lub podłoże produktu raz na dobę przez odpowiednio 3 lub 2 następujące po sobie dni.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz lokalizacji anatomicznej.

Częstość została zdefiniowana według następujących kryteriów:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	
	Twarz i owłosiona skóra głowy	Tułów i kończyny
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Krosty w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Infekcja w miejscu aplikacji	Często	
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość (w tym obrzęk naczyniowy)	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Często	
Zaburzenia oka*		
Obrzęk powiek	Często	
Obrzęk oczodołowy	Często	
Chemiczne zapalenie spojówek, oparzenie rogówki**	Niezbyt często	Niezbyt często
Ból oka	Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Nadżerka w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Pęcherzyki w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Łuszczenie w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często

Strup w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Rumień w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Ból w miejscu aplikacji***	Bardzo często	Często
Świąd w miejscu aplikacji	Często	Często
Podrażnienie w miejscu aplikacji	Często	Często
Wyciek w miejscu aplikacji	Niezbyt często	
Parestezje w miejscu aplikacji	Niezbyt często	Niezbyt często
Owrzodzenie w miejscu aplikacji	Niezbyt często	Niezbyt często
Zmiany pigmentacji w miejscu aplikacji	Niezbyt często	Niezbyt często
Uczucie ciepła w miejscu aplikacji		Niezbyt często
Bliznowacenie w miejscu aplikacji	Rzadko	Rzadko

*: Obrzęk w miejscu aplikacji na twarzy lub owłosionej skórze głowy może przemieszczać się w okolicę oka

** : Przypadkowa ekspozycja oczu: Otrzymano porejestracyjne raporty o chemicznym zapaleniu spojówek i oparzeniu rogówki w związku z przypadkową ekspozycją oczu (patrz punkt 4.2 i 4.4 dotyczące ochrony przed narażeniem oczu)

***: W tym pieczenie w miejscu aplikacji.

Opis wybranych działań niepożądanych

Miejscowe odpowiedzi, które pojawiały się z częstością > 1% zarówno na twarzy jak i owłosionej skórze głowy oraz na tułowiu i (lub) kończynach to odpowiednio: rumień w miejscu aplikacji (94% i 92%), złuszczenie w miejscu aplikacji (85% i 90%), strup w miejscu aplikacji (80% i 74%), obrzęk w miejscu aplikacji (79% i 64%), pęcherzyki w miejscu aplikacji (13% i 20%), krosty w miejscu aplikacji (43% i 23%) i nadżerka w miejscu aplikacji (31% i 25%).

Ciężkie odpowiedzi skórne występowały z częstością 29% na twarzy i owłosionej skórze głowy i z częstością 17% na tułowiu i kończynach. Ciężkie miejscowe odpowiedzi skórne, które pojawiały się z częstością > 1% zarówno na twarzy jak i (lub) owłosionej skórze głowy i tułowiu i (lub) kończynach to odpowiednio: rumień w miejscu aplikacji (24% i 15%), złuszczenie w miejscu aplikacji (9% i 8%), strup w miejscu aplikacji (6% i 4%), obrzęk w miejscu aplikacji (5% i 3%) i krosty w miejscu aplikacji (5% i 1%).

Obserwacja długotrwała

Łącznie 198 pacjentów z całkowitym ustąpieniem zmian na dzień 57 (184 leczonych produktem Picato i 14 leczonych podłożem) obserwowano dodatkowo przez 12 miesięcy. W innym badaniu 329 pacjentów początkowo leczonych krioterapią na twarzy lub owłosionej skórze głowy, po 3 tygodniach zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Picato 150 µg/g (n=158) lub podłoże (n=150) przez 3 dni na tą samą powierzchnię. 149 pacjentów w grupie otrzymującej Picato i 140 w grupie otrzymującej podłoże obserwowano przez 12 miesięcy. W kolejnym badaniu 450 pacjentów leczono produktem Picato 150 µg/g, 134 pacjentów z tej grupy zostało losowo przydzielonych do drugiego cyklu leczenia produktem Picato 150 µg/g. Pacjenci ci byli obserwowani przez okres 12 miesięcy od pierwszego leczenia. Wyniki nie zmieniły profilu bezpieczeństwa produktu Picato (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Picato może być przyczyną zwiększonej częstości występowania skórnych odpowiedzi. Postępowanie po przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki i chemioterapeutyki stosowane w dermatologii, inne chemioterapeutyki. Kod ATC: D06BX02.

Mechanizm działania

Mechanizm działania ingenolu mebutynianu w rogowaceniu słonecznym nie został jeszcze w pełni określony. W modelach *in vivo* i *in vitro* wykazano podwójny mechanizm działania ingenolu mebutynianu: 1) indukcja śmierci komórek w obrębie zmiany miejscowej i 2) pobudzenie odpowiedzi zapalnej charakteryzującej się miejscowym wytwarzaniem prozapalnych cytokin i chemokin oraz gromadzeniem się komórek immunokompetentnych.

Działanie farmakodynamiczne

Wyniki dwóch badań klinicznych dotyczących efektu biologicznego ingenolu mebutynianu wykazały, że miejscowe zastosowanie indukuje martwicę naskórka i głęboką odpowiedź zapalną zarówno w naskórku jak w górnych warstwach leczonej skóry zdominowaną przez naciekające komórki T, neutrofile i makrofagi. Martwca skóry była obserwowana bardzo rzadko.

Profile ekspresji genów w biopsjach skóry pobranych z leczonych powierzchni sugerują odpowiedzi zapalne i odpowiedzi na zranienia co jest zgodne z oceną histologiczną.

Nieinwazyjne badania leczonej skóry przeprowadzone za pomocą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej wykazały, że zmiany skórne indukowane przez ingenol mebutynian były odwracalne, z prawie całkowitą normalizacją wszystkich mierzonych parametrów na dzień 57 po leczeniu, co potwierdzają doniesienia kliniczne oraz badania na zwierzętach.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Picato 150 µg/g stosowanego na twarz i owłosioną skórę głowy przez 3 kolejne dni została przebadana w dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych podłożem do których włączono 547 dorosłych pacjentów. Podobnie skuteczność i bezpieczeństwo produktu Picato 500 µg/g stosowanego na tułów i kończyny przez 2 kolejne dni była przebadana w dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych podłożem do których włączono 458 dorosłych pacjentów. W następującym po leczeniu 8-tygodniowym okresie obserwacji, prowadzono obserwację kliniczną i monitorowano bezpieczeństwo. Skuteczność mierzona na podstawie całkowitego lub częściowego ustąpienia zmian, a także na podstawie mediany procentowej redukcji oceniano na dzień 57 (patrz tabela 2).

Pacjenci mieli od 4 do 8 klinicznie typowych zmian rogowacenia słonecznego, widocznych, dyskretnych, bez hyperkeratozy, bez przerostu w obrębie leczonej i przyległej skóry o powierzchni 25 cm² na twarzy lub owłosionej skórze głowy lub tułowi, lub kończynach. Każdego wyznaczonego dnia przyjęcia dawki, badany żel był aplikowany na całą leczoną powierzchnię. Stopień przestrzegania zaleceń był wysoki, 98% pacjentów ukończyło badanie. Badani pacjenci byli w wieku od 34 do 89 lat (średnia wieku wynosiła 64 i 66 lat odpowiednio dla dwóch mocy) i 94% pacjentów miało typ skóry I, II i III według klasyfikacji Fitzpatricka.

Na dzień 57, pacjenci leczeni produktem Picato mieli większy odsetek całkowitego lub częściowego ustąpienia zmian niż pacjenci leczeni podłożem żelu ($p < 0,001$). Mediana procentowej redukcji zmian rogowacenia słonecznego była wyższa w grupie leczonej ingenol mebutynianem w porównaniu do grupy leczonej podłożem (patrz tabela 2).

Tabela 2 Odsetek pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem zmian i mediana procentowej (%) redukcji zmian w rogowaceniu słonecznym

	Twarz i owłosiona skóra głowy		Tułów i kończyny	
	Picato 150 µg/g	Podłoże (n=270)	Picato 500 µg/g	Podłoże (n=232)

	(n=277)		(n=226)	
Całkowite ustąpienie zmian ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Częściowe ustąpienie zmian ^b (≥ 75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Mediana % redukcji ^c	83%	0%	75%	0%

^a Całkowite ustąpienie zmian było definiowane jako odsetek pacjentów bez (zero) klinicznie widocznych zmian rogowacenia słonecznego w miejscu leczonym.
^b Częściowe ustąpienie zmian było definiowane jako procent pacjentów u których ustąpiło 75% lub więcej *wyjściowych* zmian rogowacenia słonecznego.
^c Mediana procentowa (%) redukcji zmian rogowacenia słonecznego w porównaniu do stanu *wyjściowego*.
^d p<0.001; porównanie z podłożem poprzez logistyczną regresję z leczeniem, badaniem i lokalizacją anatomiczną.

Poziom skuteczności był różny w zależności od indywidualnej lokalizacji anatomicznej. W każdej z lokalizacji częstość całkowitego i częściowego ustąpienia zmian była większa w grupie leczonej ingenolu mebutynianem w porównaniu z grupą otrzymującą podłoże (patrz tabela 3 i 4).

Tabela 3 Liczba i procent (95% CI) pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem zmian na dzień 57 na podstawie lokalizacji anatomicznej na twarzy i owłosionej skórze głowy

	Całkowite ustąpienie		Częściowe ustąpienie (≥75%)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Podłoże (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Podłoże (n=270)
Twarz	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Owłosiona skóra głowy	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabela 4 Liczba i procent (95% CI) pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem zmian na dzień 57 na podstawie lokalizacji anatomicznej na tułowie i kończynach

	Całkowite ustąpienie		Częściowe ustąpienie (≥75%)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	Podłoże (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Podłoże (n=232)
Ręce	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Grzbiet dłoni	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Klatka piersiowa	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Inne ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)
^a Inne dotyczą ramion, pleców, nóg				

Bezpieczeństwo leczenia produktem Picato w dawce 150 µg/g przez 3 dni lub produktem Picato w dawce 500 µg/g przez 2 dni była oceniana do dnia 57, większość raportowanych działań niepożądanych i miejscowych odpowiedzi skórnych była łagodna do umiarkowych i ustępowała bez następstw.

Statystycznie istotne różnice w samoocenie wyników leczenia przez pacjentów obserwowano na korzyść pacjentów otrzymujących produkt Picato w porównaniu z pacjentami otrzymującymi podłoże

żelowe. Wyższe średnie wyniki globalnej satysfakcji, wskazujące na wyższy poziom ogólnej satysfakcji obserwowano w grupie otrzymującej ingenolu mebutynian niż w grupie otrzymującej podłoże żelowe ($p < 0,001$), co mierzono z zastosowaniem kwestionariusza TSQM (*ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-TSQM*)

Skuteczność długotrwała

Trzy prospektywne, długotrwałe badania obserwacyjne z roczną obserwacją przeprowadzono w celu oceny utrzymywania się skuteczności na podstawie obserwacji nawrotu zmian rogowacenia słonecznego w leczonych miejscach i bezpieczeństwa pacjentów, którzy byli leczeni produktem Picato. Do jednego badania włączono pacjentów leczonych produktem Picato w dawce 150 µg/g na twarzy i owłosionej skórze głowy przez 3 dni i do dwóch badań włączono pacjentów leczonych produktem Picato w dawce 500 µg/g na tułowi i kończynach przez 2 dni. Jedynie pacjenci, u których doszło do całkowitego ustąpienia zmian na powierzchni leczonej na zakończenie 3 fazy badania (57 dzień) zostali zakwalifikowani do obserwacji długotrwałej. Pacjenci byli obserwowani co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy (patrz tabela 5).

Tabela 5 Częstość nawrotów zmian rogowacenia słonecznego		
	Picato 150 µg/g żel Twarz i owłosiona skóra głowy (n=108)	Picato 500 µg/g żel Tułów i kończyny (n=76^c)
Częstość nawrotów w ciągu 12 miesięcy estymator KM (95% CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Częstość nawrotów zmiany ^b 12 miesięcy Średnia (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

^a Częstość nawrotów według oceny Kaplan-Meier (KM) na docelowej wizycie wyrażona w procentach (95% CI). Nawrót był zdefiniowany jako rozpoznane zmiany rogowacenia słonecznego uprzednio leczonej powierzchni u pacjentów którzy osiągnęli całkowite ustąpienie zmian na dzień 57 w uprzednich badaniach 3 fazy.

^b Częstość nawrotów zmiany dla każdego pacjenta jest definiowana jako stosunek liczby zmian w postaci rogowacenia słonecznego w ciągu 12 miesięcy do liczby zmian występujących *na początku* w uprzednich badaniach 3 fazy.

^c Z czego 38 pacjentów było wcześniej leczonych w badaniu 3 fazy kontrolowanym podłożem a 38 pacjentów było wcześniej leczonych w niekontrolowanym badaniu 3 fazy.

Ryzyko progresji do raka płaskonabłonkowego

Na zakończenie badania klinicznego przeprowadzonego z ingenolu mebutynianem stosowanym w rogowaceniu słonecznym (dzień 57), częstość występowania raka płaskonabłonkowego (*ang. Squamous Cell Carcinoma - SCC*) na leczonej powierzchni w grupie pacjentów leczonych ingenolu mebutynianem w żelu (0,3%, 3 z 1165 pacjentów) była porównywalna z częstością w grupie pacjentów leczonych podłożem (0,3%, 2 z 632 pacjentów).

U żadnego pacjenta nie stwierdzono SCC na leczonej powierzchni (0 z 184 pacjentów leczonych uprzednio ingenolu mebutynianem) w trzech, prospektywnych, obserwacyjnych badaniach długotrwałych z roczną obserwacją.

Doświadczenia z więcej niż jednym cyklem leczenia

W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym podłożem, w do dwóch cyklach leczenia produktem Picato 150 µg/g wzięło udział 450 pacjentów ze stwierdzonymi zmianami rogowacenia słonecznego w liczbie od 4 do 8 na 25 cm² leczonej powierzchni twarzy lub owłosionej skóry głowy. Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia nie doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian rogowacenia słonecznego po 8 tygodniach, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kolejny cykl leczenia produktem Picato lub otrzymującej podłoże. Pacjentów, u których pierwszy cykl leczenia doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian badano w 26 i 44 tygodniu i w przypadku nawrotu zmian losowo przydzielono do drugiego cyklu leczenia. U wszystkich pacjentów po 8 tygodniach od randomizacji oceniano skuteczność leczenia. W pierwszym cyklu leczenia

przeprowadzonym jako próba otwarta, całkowite ustąpienie zmian uzyskano w 62% (277/450). Wyniki próby ślepej z randomizacją drugiego cyklu leczenia przedstawiono w tabeli 6.

Tablela 6 Całkowite ustąpienie zmian^a leczonego pola po 8 tygodniach po randomizacji i w 12 miesiącu				
	Powierzchnia oporna^c		Powierzchnia z nawrotem^d	
	Picato 150 µg/g żel (n= 92)	Podłoże (n=49)	Picato 150 µg/g żel (n=42)	Podłoże (n=20)
8 tygodni po randomizacji	47% (43) (p=0.001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0.013 ^b)	25% (5)
12 miesiąc	18% (17) (p=0.016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0.10 ^b)	15% (3)

^a Całkowite ustąpienie zmian było definiowane jako odsetek pacjentów bez (zero) kliniczne widocznych zmian rogowacenia słonecznego w miejscu leczonym.
^b Test Cochran-Mantel-Haenszela z produktem Picato żel 150 µg/g w porównaniu do podłoża dostosowany do lokalizacji anatomicznej (twarz/owłosiona skóra głowy) i kraju.
^c Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia nie doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian rogowacenia słonecznego na leczonej powierzchni.
^d Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian, u których wystąpił nawrót na leczonej powierzchni w tygodniu 26 lub 44.

Rogowacenie słoneczne na twarzy i owłosionej skórze głowy, zastosowanie sekwencyjne po krioterapii
W dwuramiennym badaniu, 329 pacjentów z rogowaceniem słonecznym zlokalizowanym na twarzy lub owłosionej skórze głowy zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Picato żel 150 µg/g lub podłoże 3 tygodnie po krioterapii, na wszystkie widoczne zmiany na leczonej powierzchni. Do badania włączono pacjentów z 4 do 8 klinicznie typowymi, widocznymi, pojedynczymi zmianami rogowacenia słonecznego, bez hipertrofii i hiperkeratozy sąsiadującymi ze sobą na 25 cm² powierzchni leczonej.

Jedenaście tygodni od stanu wyjściowego, tj. 8 tygodni po zastosowaniu produktu Picato żel lub podłoża, całkowite ustąpienie zmian obserwowano u 61% pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Picato żel i u 49% pacjentów otrzymujących podłoże. W 12 miesiącu, całkowite ustąpienie zmian w tych grupach wyniosło odpowiednio 31% i 19%.

Redukcja liczby zmian rogowacenia słonecznego w grupie otrzymującej produkt Picato wyniosła 83% w 11 tygodniu i 57% w 12 miesiącu, podczas gdy w grupie otrzymującej podłoże wyniosła 78% w 11 tygodniu i 42% w 12 miesiącu. Średnia liczba zmian rogowacenia słonecznego w grupie otrzymującej produkt Picato wynosiła 5,7 wyjściowo, 0,8 w 11 tygodniu i 0,9 w 12 miesiącu, a w grupie otrzymującej podłoże, w tych samych odstępach czasowych wyniosła 5,8, 1,0 i 1,2.

Wyniki z badania dotyczące bezpieczeństwa były porównywalne z profilem bezpieczeństwa produktu Picato żel 150 µg/g w monoterapii.

Doświadczenia w leczeniu dużych powierzchni

W badaniach klinicznych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych podłożem oceniających ekspozycję ogólnoustrojową, produkt Picato 500 µg/g z 4 tub był aplikowany na leczoną skórę o powierzchni 100 cm² przez dwa kolejne dni. Wyniki nie wykazały wchłaniania ogólnoustrojowego.

Produkt Picato 500 µg/g był dobrze tolerowany po aplikacji na leczoną i przyległą skórę o powierzchni 100 cm² na tułowi i kończynach.

W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym podłożem, u pacjentów z rogowaceniem słonecznym zlokalizowanym na tułowi i kończynach, badany produkt zawierający ingenolu mebutynian żel 600 µg/g był aplikowany raz na dobę przez 2, 3 lub 4 dni na powierzchnię 250 cm² pc. Do badania włączono dużą grupę pacjentów z ciężkimi uszkodzeniami słonecznymi. U 12 na 163 pacjentów leczonych badanym produktem zawierającym ingenolu mebutynian, zgłoszono 16 przypadków guzów skóry na leczonej powierzchni (1 SCC, 1 choroba

Bowena, 14 rogowiaków kolczystokomórkowych, zgodnie z zcentralizowanym przeglądem patologicznym), w porównaniu do 0 przypadków na 61 w grupie otrzymującej podłoże.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Picato we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w rogowaceniu słonecznym (patrz punkt 4.2 stosowanie u dzieci i młodzieży).

Pacjenci w wieku podeszłym

Spośród 1165 pacjentów leczonych produktem Picato z powodu rogowacenia słonecznego w badaniach klinicznych z ingenolu mebutynianem, 656 pacjentów (56%) miało co najmniej 65 lat, 241 pacjentów (21%) miało co najmniej 75 lat. Nie zaobserwowano różnicy w bezpieczeństwie i skuteczności pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólnoustrojowy profil farmakokinetyczny ingenolu mebutynianu i jego metabolitów nie został scharakteryzowany u ludzi z uwagi na to, że jego stężenia we krwi po podaniu na skórę nie są mierzalne.

Wchłanianie

Nie zaobserwowano wchłaniania ogólnoustrojowego na poziomie lub powyżej dolnej granicy oznaczalności (0,1 ng/ml) po zastosowaniu produktu Picato 500 µg/g z 4 tub aplikowanych na 100 cm² skóry na powierzchni grzbietowej przedramienia u pacjentów z rogowaceniem słonecznym raz na dobę przez dwa kolejne dni.

Badania in vitro wykazały, że ingenolu mebutynian nie hamuje ani nie stymuluje izoenzymów cytochromu P450.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Niekliniczne badania bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie ingenolu mebutynianu w żelu na skórę jest dobrze tolerowane, jakiegokolwiek podrażnienia skóry są odwracalne a ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej w zalecanych warunkach stosowania jest nieistotne.

U szczurów, ingenolu mebutynian nie wykazywał wpływu na rozwój płodu w IV dawkach dochodzących do 5 µg/kg mc./dobę (30 µg/m²/pc/dobę). U królików nie stwierdzono żadnych ciężkich zaburzeń. Nieznaczne nieprawidłowości lub odmienności były obserwowane u płodów samic leczonych dawkami 1 µg /kg mc./dobę (12 µg/m²pc/dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol izopropylowy
Hydroksyetyloceluloza
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Alkohol benzylowy
Woda oczyszczana

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Tuby należy wyrzucić po pierwszym otwarciu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Laminowane tuby zawierające pojedynczą dawkę z warstwą wewnętrzną z propylenu o wysokiej gęstości (HDPE) i z Aluminium jako warstwą ochronną. Zakrętka z HDPE.

Picato 150 µg/g żel jest dostępny w tekturowych pudełkach zawierających 3 tuby, z których każda zawiera 0,47 g żelu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/796/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 lipca 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Picato 500 mikrogramów/gram żelu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 gram żelu zawiera 500 µg ingenolu mebutynianu (ingenoli mebutas). Każda tuba zawiera 235 µg ingenolu mebutynianu w 0,47 g żelu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Przezroczysty, bezbarwny żel.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Picato jest wskazany w miejscowym leczeniu rógowacenia słonecznego, bez hiperkeratozy, bez cech przerostu u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Rógowacenie słoneczne na twarzy i kończynach u dorosłych

Jedną tubę produktu Picato 500 µg/g żel (zawierającą 235 µg ingenolu mebutynianu) należy nakładać na zmienioną chorobowo powierzchnię raz na dobę przez 2 kolejne dni.

Optymalny wynik leczenia może być oceniony po około 8 tygodniach leczenia.

Można powtórzyć cykl leczenia produktem Picato w przypadku stwierdzenia niecałkowitego ustąpienia zmian podczas badania kontrolnego, bądź w przypadku zmian, które zostały uznane za wyleczone podczas tego badania a ich nawrót został stwierdzony na kolejnych wizytach.

Dzieci i młodzież

Nie stosowano produktu Picato w tym wskazaniu w populacji dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z obniżoną odpornością

Brak danych dotyczących leczenia pacjentów z obniżoną odpornością, jednak nie przypuszcza się, że wystąpi ryzyko działania ogólnego ingenolu mebutynianu, ponieważ nie wchłania się on ogólnoustrojowo.

Sposób stosowania

Zawartość jednej tuby pokrywa 25 cm² leczonej powierzchni (np. 5 cm x 5 cm). Tuba jest przeznaczona tylko do jednorazowego użycia i należy ją wyrzucić po użyciu (patrz punkt 6.6).

Żel z tuby należy wycisnąć na opuszek palca i rozprowadzić w całości równomiernie na leczonej powierzchni i pozostawić do wyschnięcia na 15 minut. Zawartość jednej tuby powinna być zużyta na jedną leczoną powierzchnię 25 cm².

Do jednorazowego użycia.

Leczenie szyi:

Jeżeli więcej niż połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana na górnej części szyi, produkt Picato 150 mikrogramów/g należy zastosować w takiej samej dawce jak na skórze twarzy i owłosionej skórze głowy. Jeżeli więcej niż połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana na dolnej części szyi, należy zastosować produkt Picato 500 mikrogramów/g w takiej samej dawce jak na skórze tułowia i kończyn.

W przypadku jednoczesnego leczenia zmian na twarzy, owłosionej skórze głowy czy jakiegokolwiek innej powierzchni na tułowiu lub kończynach, pacjent powinien być poinformowany o konieczności stosowania odpowiednich dawek. Należy zachować ostrożność aby pacjent nie zastosował dawki produktu Picato 500 µg/g żel na twarzy lub owłosionej skórze głowy, gdyż może to spowodować częstsze występowanie miejscowych odpowiedzi skórnych.

Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności umycia rąk mydłem i wodą natychmiast po aplikacji produktu Picato, a także pomiędzy aplikacjami produktu na dwie różne powierzchnie wymagające różnych dawek produktu. W przypadku leczenia rąk, należy umyć tylko opuszek palca, którym nakładano żel. Należy unikać mycia i dotykania leczonej powierzchni przez 6 godzin po aplikacji produktu Picato. Po tym czasie leczona powierzchnia może być umyta łagodnym mydłem i wodą.

Nie należy nakładać produktu Picato bezpośrednio po wzięciu prysznicza i przynajmniej na 2 godziny przed snem.

Nie należy zakrywać leczonej powierzchni opatrunkami okluzyjnymi po aplikacji produktu Picato.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Narażenie oczu na produkt

Kontakt z oczami może spowodować chemiczne zapalenie spojówek i oparzenia rogówki. Pacjenci powinni dokładnie umyć ręce po aplikacji żelu i w razie kontaktu z leczoną powierzchnią w celu uniknięcia przypadkowego przeniesienia żelu do oczu. W razie przypadkowego kontaktu, należy natychmiast przemyć oczy dużą ilością wody a pacjent powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Po przypadkowym kontakcie produktu Picato z oczami należy spodziewać się zaburzeń oka takich jak: ból oka, obrzęk powiek i obrzęk okołoczołowy (patrz punkt 4.8).

Spożycie

Nie należy spożywać produktu Picato. W razie przypadkowego spożycia produktu, pacjent powinien wypić dużo wody i zgłosić się do lekarza.

Ogólne

Nie zaleca się stosowania produktu Picato dopóty, dopóki skóra nie zagoi się po uprzednim leczeniu jakimkolwiek produktem leczniczym czy leczeniu chirurgicznym i nie należy stosować go na otwarte

rany lub na uszkodzoną skórę, gdzie bariera skórna jest naruszona. Produktu Picato nie należy stosować w okolicy oczu, wewnątrz nozdrzy, wewnątrz ucha lub na usta.

Miejscowe odpowiedzi skórne

Należy spodziewać się wystąpienia miejscowych odpowiedzi skórnych takich jak: rumień, złuszczenie się skóry oraz strupienie po aplikacji produktu Picato na skórę (patrz punkt 4.8). Miejscowe odpowiedzi skórne są przemijające i zazwyczaj pojawiają się w ciągu 1 dnia po rozpoczęciu leczenia osiągając największą intensywność do 1 tygodnia po ukończeniu leczenia. Miejscowe odpowiedzi skórne zazwyczaj ustępują w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia w obrębie twarzy i owłosionej skóry głowy i w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia w okolicy tułowia i kończyn. Nie można adekwatnie ocenić wyniku leczenia dopóty, dopóki nie ustąpią miejscowe odpowiedzi skórne.

Ekspozycja na światło słoneczne

Przeprowadzono badania w celu oceny wpływu promieniowania UV na skórę po zastosowaniu pojedynczej i wielokrotnych aplikacji ingenolu mebutynianu w żelu, 100 µg/g. Ingenolu mebutynianu w żelu nie wykazywał żadnych właściwości wywołujących podrażnienie lub alergię na światło. Niemniej jednak, z uwagi na rodzaj choroby, należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne (w tym lampy czy łóżka opalające) lub je zminimalizować.

Rogowiak kolczystokomórkowy, rak podstawnokomórkowy, choroba Bowena, rak płaskonabłonkowy

Z porejestracyjnych badań klinicznych oraz z badań prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu otrzymano raporty o występowaniu rogowia kolczystokomórkowego, raka podstawnokomórkowego, choroby Bowena, raka płaskonabłonkowego na leczonej powierzchni, pojawiające się od tygodni do miesięcy po zastosowaniu ingenolu mebutynianu w żelu (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność, stosując ingenolu mebutynianu u pacjentów z nowotworami skóry w wywiadzie. Pracownicy fachowego personelu medycznego powinni poradzić pacjentom, aby zachowali czujność i w przypadku pojawienia się jakiegokolwiek zmiany na leczonej powierzchni, powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Postępowanie w rogowaceniu słonecznym

W przypadku klinicznie atypowych zmian rogowacenia słonecznego lub zmian podejrzanych o nowotwór złośliwy, należy przeprowadzić biopsję w celu ustalenia odpowiedniego leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Interakcje z lekami wchłanianymi ogólnoustrojowo są mało prawdopodobne z uwagi na to, że produkt Picato nie wchłania się ogólnoustrojowo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ingenolu mebutynianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały nieznaczną toksyczność na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi leczonych ingenolu mebutynianem stosowanym na skórę jest uznawane za mało prawdopodobne, ponieważ produkt Picato nie wchłania się ogólnoustrojowo. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Picato w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Produkt Picato nie wchłania się ogólnoustrojowo, dlatego nie przewiduje się wpływu produktu na noworodka i (lub) niemowlę karmione piersią. Karmiąca matka powinna zostać poinformowana, że należy unikać fizycznego kontaktu noworodka i (lub) niemowlęcia z powierzchnią leczonej skóry przez 6 godzin po aplikacji produktu Picato.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ingenolu mebutynianu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Picato nie ma wpływu lub ma wpływ nieistotny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są miejscowe odpowiedzi skórne w tym: rumień, złuszczenie, strupienie, obrzęk, pęcherzyki i (lub) krostki, nadżerki i (lub) owrzodzenia w miejscu aplikacji ingenolu mebutynianu w żelu, patrz tabela 1 według terminologii MedDRA. W następstwie aplikacji ingenolu mebutynianu, u większości pacjentów (> 95%) wystąpiła co najmniej jedna miejscowa odpowiedź skórna. Infekcja w miejscu aplikacji była raportowana w przypadku leczenia twarzy i owłosionej skóry głowy.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia ekspozycję na produkt Picato 150 µg/g lub 500 µg/g u 499 pacjentów z rogowaceniem słonecznym leczonych w czterech badaniach klinicznych 3 fazy, kontrolowanych podłożem produktu, do których włączono w sumie 1002 pacjentów oraz z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. U pacjentów stosowano na obszar leczonej skóry (powierzchnia 25 cm²) produkt Picato o stężeniu 150 µg/g lub 500 µg/g lub podłoże produktu raz na dobę przez odpowiednio 3 lub 2 następujące po sobie dni.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz lokalizacji anatomicznej.

Częstość została zdefiniowana według następujących kryteriów:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	
	Twarz i owłosiona skóra głowy	Tułów i kończyny
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Krosty w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Infekcja w miejscu aplikacji	Często	
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość (w tym obrzęk naczyniowy)	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Często	
Zaburzenia oka*		
Obrzęk powiek	Często	
Obrzęk oczodołowy	Często	
Chemiczne zapalenie spojówek, oparzenie rogówki**	Niezbyt często	Niezbyt często
Ból oka	Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Nadżerka w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Pęcherzyki w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Łuszczenie w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często

Strup w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Rumień w miejscu aplikacji	Bardzo często	Bardzo często
Ból w miejscu aplikacji***	Bardzo często	Często
Świąd w miejscu aplikacji	Często	Często
Podrażnienie w miejscu aplikacji	Często	Często
Wyciek w miejscu aplikacji	Niezbyt często	
Parestezje w miejscu aplikacji	Niezbyt często	Niezbyt często
Owrzodzenie w miejscu aplikacji	Niezbyt często	Niezbyt często
Zmiany pigmentacji w miejscu aplikacji	Niezbyt często	Niezbyt często
Uczucie ciepła w miejscu aplikacji		Niezbyt często
Bliznowacenie w miejscu aplikacji	Rzadko	Rzadko

*: Obrzęk w miejscu aplikacji na twarzy lub owłosionej skórze głowy może przemieszczać się w okolicę oka

** : Przypadkowa ekspozycja oczu: Otrzymano porejestracyjne raporty o chemicznym zapaleniu spojówek i oparzeniu rogówki w związku z przypadkową ekspozycją oczu (patrz punkt 4.2 i 4.4 dotyczące ochrony przed narażeniem oczu)

***: W tym pieczenie w miejscu aplikacji.

Opis wybranych działań niepożądanych

Miejscowe odpowiedzi skórne, które pojawiały się z częstością > 1% zarówno na twarzy jak i owłosionej skórze głowy oraz na tułowiu i (lub) kończynach to odpowiednio: rumień w miejscu aplikacji (94% i 92%), złuszczenie w miejscu aplikacji (85% i 90%), strup w miejscu aplikacji (80% i 74%), obrzęk w miejscu aplikacji (79% i 64%), pęcherzyki w miejscu aplikacji (13% i 20%), krosty w miejscu aplikacji (43% i 23%) i nadżerka w miejscu aplikacji (31% i 25%).

Ciężkie odpowiedzi skórne występowały z częstością 29% na twarzy i owłosionej skórze głowy i z częstością 17% na tułowiu i kończynach. Ciężkie miejscowe odpowiedzi skórne, które pojawiały się z częstością > 1% zarówno na twarzy jak i (lub) owłosionej skórze głowy i tułowiu i (lub) kończynach to odpowiednio: rumień w miejscu aplikacji (24% i 15%), złuszczenie w miejscu aplikacji (9% i 8%), strup w miejscu aplikacji (6% i 4%), obrzęk w miejscu aplikacji (5% i 3%) i krosty w miejscu aplikacji (5% i 1%).

Obserwacja długotrwała

Łącznie 198 pacjentów z całkowitym ustąpieniem zmian na dzień 57 (184 leczonych produktem Picato i 14 leczonych podłożem) obserwowano dodatkowo przez 12 miesięcy. W innym badaniu 329 pacjentów początkowo leczonych krioterapią na twarzy lub owłosionej skórze głowy, po 3 tygodniach zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Picato 150 µg/g (n=158) lub podłoże (n=150) przez 3 dni na tą samą powierzchnię. 149 pacjentów w grupie otrzymującej Picato i 140 w grupie otrzymującej podłoże obserwowano przez 12 miesięcy. W kolejnym badaniu, 450 pacjentów leczono produktem Picato 150 µg/g, 134 pacjentów z tej grupy zostało losowo przydzielonych do drugiego cyklu leczenia produktem Picato 150 µg/g. Pacjenci ci, byli obserwowani przez okres 12 miesięcy od pierwszego leczenia. Wyniki nie zmieniły profilu bezpieczeństwa produktu Picato (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Picato może być przyczyną zwiększonej częstości występowania skórnych odpowiedzi. Postępowanie po przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki i chemioterapeutyki stosowane w dermatologii, inne chemioterapeutyki. Kod ATC: D06BX02.

Mechanizm działania

Mechanizm działania ingenolu mebutynianu w rogowaceniu słonecznym nie został jeszcze w pełni określony. W modelach *in vivo* i *in vitro* wykazano podwójny mechanizm działania ingenolu mebutynianu: 1) indukcja śmierci komórek w obrębie zmiany miejscowej i 2) pobudzenie odpowiedzi zapalnej charakteryzującej się miejscowym wytwarzaniem prozapalnych cytokin i chemokin oraz gromadzeniem się komórek immunokompetentnych.

Działanie farmakodynamiczne

Wyniki dwóch badań klinicznych dotyczących efektu biologicznego ingenolu mebutynianu wykazały, że miejscowe zastosowanie indukuje martwicę naskórka i głęboką odpowiedź zapalną zarówno w naskórku jak w górnych warstwach leczonej skóry zdominowaną przez naciekające komórki T, neutrofile i makrofagi. Martwca skóry była obserwowana bardzo rzadko.

Profile ekspresji genów w biopsjach skóry pobranych z leczonych powierzchni sugerują odpowiedzi zapalne i odpowiedzi na zranienia co jest zgodne z oceną histologiczną.

Nieinwazyjne badania leczonej skóry przeprowadzone za pomocą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej wykazały, że zmiany skórne indukowane przez ingenol mebutynian były odwracalne, z prawie całkowitą normalizacją wszystkich mierzonych parametrów na dzień 57 po leczeniu, co potwierdzają doniesienia kliniczne oraz badania na zwierzętach.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Picato 150 µg/g stosowanego na twarz i owłosioną skórę głowy przez 3 kolejne dni została przebadana w dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych podłożem do których włączono 547 dorosłych pacjentów. Podobnie skuteczność i bezpieczeństwo produktu Picato 500 µg/g stosowanego na tułów i kończyny przez 2 kolejne dni była przebadana w dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych podłożem do których włączono 458 dorosłych pacjentów. W następującym po leczeniu 8-tygodniowym okresie obserwacji, prowadzono obserwację kliniczną i monitorowano bezpieczeństwo. Skuteczność mierzona na podstawie całkowitego lub częściowego ustąpienia zmian, a także na podstawie mediany procentowej redukcji oceniano na dzień 57 (patrz tabela 2).

Pacjenci mieli od 4 do 8 klinicznie typowych zmian rogowacenia słonecznego, widocznych, dyskretnych, bez hiperkeratozy, bez przerostu w obrębie leczonej i przyległej skóry o powierzchni 25 cm² na twarzy lub owłosionej skórze głowy lub tułowie lub kończynach. Każdego wyznaczonego dnia przyjęcia dawki, badany żel był aplikowany na całą leczoną powierzchnię. Stopień przestrzegania zaleceń był wysoki, 98% pacjentów ukończyło badanie. Badani pacjenci byli w wieku od 34 do 89 lat (średnia wieku wynosiła 64 i 66 lat odpowiednio dla dwóch mocy) i 94% pacjentów miało typ skóry I, II i III według klasyfikacji Fitzpatricka.

Na dzień 57, pacjenci leczeni produktem Picato mieli większy odsetek całkowitego lub częściowego ustąpienia zmian niż pacjenci leczeni podłożem żelu ($p < 0,001$). Mediana procentowej redukcji zmian rogowacenia słonecznego była wyższa w grupie leczonej ingenol mebutynianem w porównaniu do grupy leczonej podłożem (patrz tabela 2).

Tabela 2 Odsetek pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem zmian i mediana procentowej (%) redukcji zmian w rogowaceniu słonecznym

	Twarz i owłosiona skóra głowy		Tułów i kończyny	
	Picato	Podłoże	Picato	Podłoże

	150 µg/g (n=277)	(n=270)	500 µg/g (n=226)	(n=232)
Całkowite ustąpienie zmian ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Częściowe ustąpienie zmian ^b (≥ 75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Mediana % redukcji ^c	83%	0%	75%	0%

^a Całkowite ustąpienie zmian było definiowane jako odsetek pacjentów bez (zero) klinicznie widocznych zmian rogowacenia słonecznego w miejscu leczonym.
^b Częściowe ustąpienie zmian było definiowane jako procent pacjentów u których ustąpiło 75% lub więcej *wyjściowych* zmian rogowacenia słonecznego.
^c Mediana procentowa (%) redukcji zmian rogowacenia słonecznego w porównaniu do stanu *wyjściowego*.
^d p<0.001; porównanie z podłożem poprzez logistyczną regresję z leczeniem, badaniem i lokalizacją anatomiczną.

Poziom skuteczności był różny w zależności od indywidualnej lokalizacji anatomicznej. W każdej z lokalizacji częstość całkowitego i częściowego ustąpienia zmian była większa w grupie leczonej ingenolu mebutynianem w porównaniu z grupą otrzymującą podłoże (patrz tabela 3 i 4).

Tabela 3 Liczba i procent (95% CI) pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem zmian na dzień 57 na podstawie lokalizacji anatomicznej na twarzy i owłosionej skórze głowy

	Całkowite ustąpienie		Częściowe ustąpienie (≥75%)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Podłoże (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Podłoże (n=270)
Twarz	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Owłosiona skóra głowy	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabela 4 Liczba i procent (95% CI) pacjentów z całkowitym lub częściowym ustąpieniem zmian na dzień 57 na podstawie lokalizacji anatomicznej na tułowie i kończynach

	Całkowite ustąpienie		Częściowe ustąpienie (≥75%)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	Podłoże (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Podłoże (n=232)
Ręce	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Grzbiet dłoni	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Klatka piersiowa	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Inne ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)
^a Inne dotyczą ramion, pleców, nóg				

Bezpieczeństwo leczenia produktem Picato w dawce 150 µg/g przez 3 dni lub produktem Picato w dawce 500 µg/g przez 2 dni była oceniana do dnia 57, większość raportowanych działań niepożądanych i miejscowych odpowiedzi skórnych była łagodna do umiarkowanych i ustępowała bez następstw.

Statystycznie istotne różnice w samoocenie wyników leczenia przez pacjentów obserwowano na korzyść pacjentów otrzymujących produkt Picato w porównaniu z pacjentami otrzymującymi podłoże żelowe. Wyższe średnie wyniki globalnej satysfakcji, wskazujące na wyższy poziom ogólnej satysfakcji obserwowano w grupie otrzymującej ingenolu mebutynian niż w grupie otrzymującej podłoże żelowe ($p < 0,001$), co mierzono z zastosowaniem kwestionariusza TSQM (*ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - TSQM*)

Skuteczność długotrwała

Trzy prospektywne, długotrwałe badania obserwacyjne z roczną obserwacją przeprowadzono w celu oceny utrzymywania się skuteczności na podstawie obserwacji nawrotu zmian rogowacenia słonecznego w leczonych miejscach i bezpieczeństwa pacjentów, którzy byli leczeni produktem Picato. Do jednego badania włączono pacjentów leczonych produktem Picato w dawce 150 µg/g na twarzy i owłosionej skórze głowy przez 3 dni i do dwóch badań włączono pacjentów leczonych produktem Picato w dawce 500 µg/g na tułowie i kończynach przez 2 dni. Jedynie pacjenci, u których doszło do całkowitego ustąpienia zmian na powierzchni leczonej na zakończenie 3 fazy badania (57 dzień) zostali zakwalifikowani do obserwacji długotrwałej. Pacjenci byli obserwowani co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy (patrz tabela 5).

Tabela 5 Częstość nawrotów zmian rogowacenia słonecznego		
	Picato 150 µg/g żel Twarz i owłosiona skóra głowy (n=108)	Picato 500 µg/g żel Tułów i kończyny (n=76^c)
Częstość nawrotów w ciągu 12 miesięcy estymator KM (95% CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Częstość nawrotów zmiany ^b 12 miesięcy Średnia (SD)	12,8% (9,1)	13,2% (23,0)
^a Częstość nawrotów według oceny Kaplan-Meier (KM) na docelowej wizycie wyrażona w procentach (95% CI). Nawrót był zdefiniowany jako rozpoznane zmiany rogowacenia słonecznego uprzednio leczonej powierzchni u pacjentów którzy osiągnęli całkowite ustąpienie zmian na dzień 57 w uprzednich badaniach 3 fazy.		
^b Częstość nawrotów zmiany dla każdego pacjenta jest definiowana jako stosunek liczby zmian w postaci rogowacenia słonecznego w ciągu 12 miesięcy do liczby zmian występujących <i>na początku</i> w uprzednich badaniach 3 fazy.		
^c Z czego 38 pacjentów było wcześniej leczonych w badaniu 3 fazy kontrolowanym podłożem a 38 pacjentów było wcześniej leczonych w niekontrolowanym badaniu 3 fazy.		

Ryzyko progresji do raka płaskonabłonkowego

Na zakończenie badania klinicznego przeprowadzonego z ingenolu mebutynianem stosowanym w rogowaceniu słonecznym (dzień 57), częstość występowania raka płaskonabłonkowego (*ang. Squamous Cell Carcinoma - SCC*) na leczonej powierzchni w grupie pacjentów leczonych ingenolu mebutynianem w żelu (0,3%, 3 z 1165 pacjentów) była porównywalna z częstością w grupie pacjentów leczonych podłożem (0,3%, 2 z 632 pacjentów).

U żadnego pacjenta nie stwierdzono SCC na leczonej powierzchni (0 z 184 pacjentów leczonych uprzednio ingenolu mebutynianem) w trzech, prospektywnych, obserwacyjnych badaniach długotrwałych z roczną obserwacją.

Doświadczenia z więcej niż jednym cyklem leczenia

W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym podłożem w do dwóch cyklach leczenia produktem Picato 150 µg/g wzięło udział 450 pacjentów ze stwierdzonymi zmianami rogowacenia słonecznego w liczbie od 4 do 8 na 25 cm² leczonej powierzchni twarzy lub owłosionej skóry głowy. Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia nie doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian rogowacenia słonecznego po 8 tygodniach, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kolejny leczenia produktem Picato lub otrzymującej podłoże. Pacjentów, u których pierwszy cykl leczenia doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian badano w 26 i 44 tygodniu i w przypadku

nawrotu zmian losowo przydzielono do drugiego cyklu leczenia. U wszystkich pacjentów po 8 tygodniach od randomizacji oceniano skuteczność leczenia. W pierwszym cyklu leczenia, przeprowadzonym jako próba otwarta, całkowite ustąpienie zmian uzyskano w 62% (277/450). Wyniki próby ślepej z randomizacją drugiego cyklu leczenia przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6 Całkowite ustąpienie zmian^a leczonego pola po 8 tygodniach po randomizacji i w 12 miesiącu				
	Powierzchnia oporna^c		Powierzchnia z nawrotem^d	
	Picato 150 µg/g żel (n= 92)	Podłoże (n=49)	Picato 150 µg/g żel (n=42)	Podłoże (n=20)
8 tygodni po randomizacji	47% (43) (p=0.001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0.013 ^b)	25% (5)
12 miesiąc	18% (17) (p=0.016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0.10 ^b)	15% (3)

^a Całkowite ustąpienie zmian było definiowane jako odsetek pacjentów bez (zero) klinicznie widocznych zmian rogowacenia słonecznego w miejscu leczonym.
^b Test Cochran-Mantel-Haenszela z produktem Picato żel 150 µg/g w porównaniu do podłoża dostosowany do lokalizacji anatomicznej (twarz/owłosiona skóra głowy) i kraju.
^c Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia nie doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian rogowacenia słonecznego na leczonej powierzchni.
^d Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian, u których wystąpił nawrót na leczonej powierzchni w tygodniu 26 lub 44.

Rogowacenie słoneczne na twarzy i owłosionej skórze głowy: zastosowanie sekwencyjne po krioterapii
W dwuramiennym badaniu, 329 pacjentów z rogowaceniem słonecznym zlokalizowanym na twarzy lub owłosionej skórze głowy zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Picato żel 150 µg/g lub podłoże 3 tygodnie po krioterapii, na wszystkie widoczne zmiany na leczonej powierzchni. Do badania włączono pacjentów z 4 do 8 klinicznie typowymi, widocznymi, pojedynczymi zmianami rogowacenia słonecznego, bez hipertrofii i hiperkeratozy sąsiadującymi ze sobą na 25 cm² powierzchni leczonej.

Jedenaście tygodni od stanu wyjściowego, tj. 8 tygodni po zastosowaniu produktu Picato żel lub podłoża, całkowite ustąpienie zmian obserwowano u 61% pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Picato żel i u 49% pacjentów otrzymujących podłoże. W 12 miesiącu, całkowite ustąpienie zmian w tych grupach wyniosło odpowiednio 31% i 19%.

Redukcja liczby zmian rogowacenia słonecznego w grupie otrzymującej produkt Picato wyniosła 83% w 11 tygodniu i 57% w 12 miesiącu, podczas gdy w grupie otrzymującej podłoże wyniosła 78% w 11 tygodniu i 42% w 12 miesiącu. Średnia liczba zmian rogowacenia słonecznego w grupie otrzymującej produkt Picato wynosiła 5,7 wyjściowo, 0,8 w 11 tygodniu i 0,9 w 12 miesiącu, a w grupie otrzymującej podłoże, w tych samych odstępach czasowych wyniosła 5,8, 1,0 i 1,2.

Wyniki z badania dotyczące bezpieczeństwa były porównywalne z profilem bezpieczeństwa produktu Picato żel 150 µg/g w monoterapii.

Doświadczenia w leczeniu dużych powierzchni

W badaniach klinicznych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych podłożem oceniających ekspozycję ogólnoustrojową, produkt Picato 500 µg/g z 4 tub był aplikowany na leczoną skórę o powierzchni 100 cm² przez dwa kolejne dni. Wyniki nie wykazały wchłaniania ogólnoustrojowego.

Produkt Picato 500 µg/g był dobrze tolerowany po aplikacji na leczoną i przyległą skórę o powierzchni 100 cm² na tułowie i kończynach.

W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym podłożem, u pacjentów z rogowaceniem słonecznym zlokalizowanym na tułowie i kończynach, badany produkt zawierający ingenolu mebutynian żel 600 µg/g był aplikowany raz na dobę przez 2, 3 lub 4 dni na powierzchnię 250 cm² pc. Do badania włączono dużą grupę pacjentów z ciężkimi uszkodzeniami

słonecznymi. U 12 na 163 pacjentów leczonych badanym produktem zawierającym ingenolu mebutynian, zgłoszono 16 przypadków guzów skóry na leczonej powierzchni (1 SCC, 1 choroba Bowena, 14 rogowiaków kolczystokomórkowych, zgodnie z zcentralizowanym przeglądem patologicznym), w porównaniu do 0 przypadków na 61 w grupie otrzymującej podłoże.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Picato we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w rogowaceniu słonecznym (patrz punkt 4.2 stosowanie u dzieci i młodzieży).

Pacjenci w wieku podeszłym

Spośród 1165 pacjentów leczonych produktem Picato z powodu rogowacenia słonecznego w badaniach klinicznych z ingenolu mebutynianem, 656 pacjentów (56%) miało co najmniej 65 lat, 241 pacjentów (21%) miało co najmniej 75 lat. Nie zaobserwowano różnicy w bezpieczeństwie i skuteczności pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólnoustrojowy profil farmakokinetyczny ingenolu mebutynianu i jego metabolitów nie został scharakteryzowany u ludzi z uwagi na to, że jego stężenia we krwi po podaniu na skórę nie są mierzalne.

Wchłanianie:

Nie zaobserwowano wchłaniania ogólnoustrojowego na poziomie lub powyżej dolnej granicy oznaczalności (0,1 ng/ml) po zastosowaniu produktu Picato 500 µg/g z 4 tub aplikowanych na 100 cm² skóry na powierzchni grzbietowej przedramienia u pacjentów z rogowacieniem słonecznym raz na dobę przez dwa kolejne dni.

Badania in vitro wykazały, że ingenolu mebutynian nie hamuje ani nie stymuluje izoenzymów cytochromu P450.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Niekliniczne badania bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie ingenolu mebutynianu w żelu na skórę jest dobrze tolerowane, jakiegokolwiek podrażnienia skóry są odwracalne a ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej w zalecanych warunkach stosowania jest nieistotne.

U szczurów, ingenolu mebutynian nie wykazywał wpływu na rozwój płodu w IV dawkach dochodzących do 5 µg/kg mc./dobę (30 µg/m²/pc./dobę). U królików nie stwierdzono żadnych ciężkich zaburzeń. Nieznaczone nieprawidłowości lub odmienności były obserwowane u płodów samic leczonych dawkami 1 µg /kg mc./dobę (12 µg/m²/pc./dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol izopropylowy
Hydroksyetyloceluloza
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Alkohol benzylowy
Woda oczyszczana

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Tuby należy wyrzucić po pierwszym otwarciu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Laminowane tuby zawierające pojedynczą dawkę z warstwą wewnętrzną z propylenu o wysokiej gęstości (HDPE) i z Aluminium jako warstwą ochronną. Zakrętka z HDPE.

Picato 500 µg/g żel jest dostępny w tekturowych pudełkach zawierających 2 tuby, z których każda zawiera 0,47 g żelu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/796/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 lipca 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy jest ważnym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji czynnej(ych)

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia: W celu dalszej oceny częstości występowania nowotworu złośliwego skóry w obrębie leczonego obszaru, a w szczególności raka płaskokomórkowego, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki dla randomizowanej, podwójnie ślepej próby u pacjentów leczonych ingenolu mebutynianem w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą podłoże produktu, przez okres co najmniej 18 miesięcy obserwacji. Badanie powinno opierać się na uzgodnionym protokole. Ostateczny raport z badania należy złożyć	31 grudzień 2024
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia:	

<p>W celu oszacowania odsetka nowotworów złośliwych skóry (rak płaskonabłonkowy, choroba Bowena, rak podstawnocomórkowy, rogowiak kolczystokomórkowy, złośliwy czerniak) wśród pacjentów z rogowaceniem słonecznym leczonych ingenolu mebutynianem, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i przedłożyć wyniki badania kohortowego porównujące pacjentów leczonych ingenolu mebutynianem z pacjentami, u których zastosowano inne leczenie rogowacenia słonecznego.</p> <p>Ostateczny raport z badania należy złożyć</p>	<p>31 grudzień 2020</p>
---	-----------------------------

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonik 150 µg /g żel

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Picato 150 mikrogramów/g żel
Ingenoli mebutas

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jeden gram żelu zawiera 150 mikrogramów /g ingenoli mebutas. Każda tuba zawiera 70 mikrogramów ingenoli mebutas w 0,47 g żelu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Alkohol izopropylowy
Hydroksyetyloceluloza
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Alkohol benzylowy
Woda oczyszczona

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Żel
3 tuby

5. SPOSÓB I DROGA(D) PODANIA

Tylko do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie na skórę.

Wydrukowane na wewnętrznej stronie kartonika:



6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/796/001

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr. serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Picato 150 mcg/g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR –KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY INDETYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonik 500 µg /g żel

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Picato 500 mikrogramów/g żel
Ingenoli mebutas

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jeden gram żelu zawiera 500 mikrogramów ingenoli mebutas. Każda tuba zawiera 235 mikrogramów ingenoli mebutas w 0,47 g żelu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Alkohol izopropylowy
Hydroksyetyloceluloza
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Alkohol benzyłowy
Woda oczyszczona

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

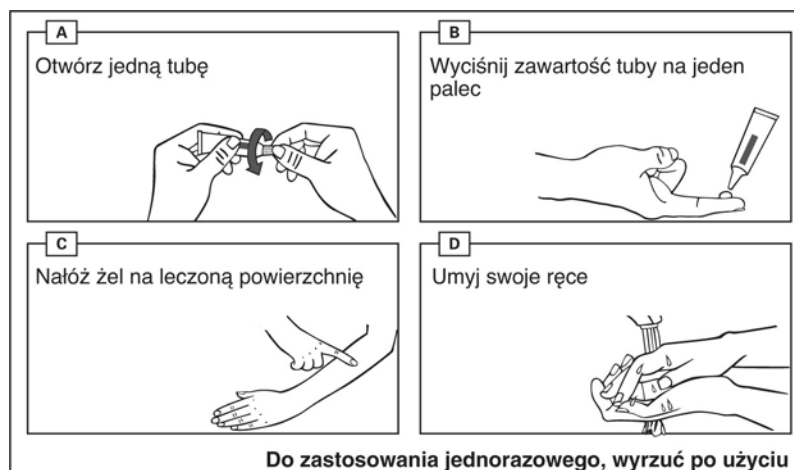
Żel

2 tuby

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tylko do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie na skórę.

Wydrukowane na wewnętrznej stronie kartonika:



6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/796/002

13. NUMER SERII < KODY DONACJI I PRODUKTU >

Nr. Serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Picato 500 mcg/g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR –KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY INDETYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}

SN: {numer}

NN: {numer}

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**
Tuba 150 µg /g żel

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Picato 150 µg/g żel
Ingenoli mebutas
Podanie na skórę

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,47g

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Tuba 500 µg /g żel

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Picato 500 µg/g żel
Ingenoli mebutas
Podanie na skórę

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,47 g

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Picato 150 mikrogramów/gram żelu *Ingenoli mebutas*

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Picato i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Picato
3. Jak stosować lek Picato
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Picato
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Picato i w jakim celu się go stosuje

Lek Picato zawiera substancję czynną ingenolu mebutynian.

Lek ten jest stosowany w miejscowym (na skórę) leczeniu rogowacenia słonecznego, także nazywanego rogowaceniem starczym, u dorosłych. Rogowacenie słoneczne to szorstkie obszary skóry występujące u osób, u których w ciągu życia ekspozycja na światło słoneczne była zbyt duża. Lek Picato 150 mikrogramów/g żel jest stosowany w leczeniu rogowacenia słonecznego twarzy i owłosionej skóry głowy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Picato

Kiedy nie stosować leku Picato

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ingenolu mebutynian lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Picato należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Nie przenosić leku Picato do oczu. Po aplikacji żelu należy umyć ręce. W przypadku dotyknięcia miejsc na które nałożono żel, należy ponownie umyć ręce. Należy uważać, aby nie przenieść żelu z powierzchni leczonej do oczu. W razie przypadkowego kontaktu, należy usunąć żel spłukując go dużą ilością wody, a następnie możliwie jak najszybciej zwrócić się po pomoc medyczną.
- Nie należy połykać leku. W razie przypadkowego połknięcia leku należy wypić dużo wody i zwrócić się po pomoc medyczną.
- Należy upewnić się, że skóra jest wyleczona po jakimkolwiek innym leczeniu lub zabiegu chirurgicznym przed zastosowaniem tego leku. Nie stosować leku Picato na otwarte rany lub uszkodzoną skórę.

- Nie należy stosować leku wewnątrznie, na powierzchnię skóry w okolicy oczu, do środka nozdrzy, wewnątrz uszu i na usta.
- Unikać światła słonecznego jak to tylko możliwe (w tym lamp i łożek opalających).
- Należy zachować czujność w przypadku pojawienia się na leczonej powierzchni jakichkolwiek nowych, czerwonych, łuszczących się plam, otwartych ran, uniesionych lub brodawkowatych narośli. Jeżeli takie zmiany się pojawiają, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Lek ten jest przeznaczony do leczenia jednej powierzchni 25 cm² przez trzy dni.
- Nie należy stosować większej ilości żelu niż zalecił lekarz.
- Należy oczekiwać wystąpienia miejscowych reakcji skórnych, takich jak zaczerwienienie i obrzęk po leczeniu tym lekiem (patrz punkt 4). Należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli miejscowe reakcje skórne są ciężkie.

Dzieci i młodzież

Rogowacenie słoneczne nie występuje u dzieci i tego leku nie wolno stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i lek Picato

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jeżeli pacjent uprzednio stosował lek Picato lub inny podobny lek, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Powinno unikać się stosowania leku Picato podczas ciąży.

W przypadku karmienia piersią, należy unikać kontaktu fizycznego dziecka z leczoną powierzchnią przez 6 godzin po nałożeniu tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie ma żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Picato

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

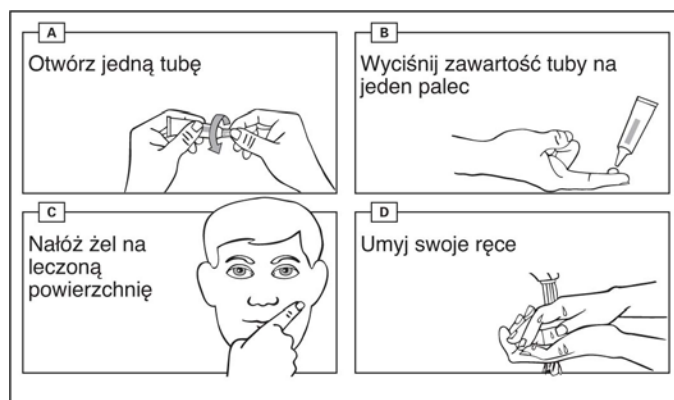
W przypadku, kiedy lekarz wypisał dwie różne dawki leku do leczenia dwóch różnych powierzchni, należy upewnić się, że przepisana dawka zostanie zastosowana na prawidłową powierzchnię. Nie należy stosować żelu w dawce 500 mikrogramów/g na twarzy lub owłosionej skórze głowy, ponieważ może to doprowadzić do wystąpienia intensywnych reakcji skórnych.

- W leczeniu rogowacenia słonecznego na twarzy i owłosionej skórze głowy jest stosowana jedna tuba leku Picato 150 mikrogramów/g żel (zawierająca 70 mikrogramów ingenolu mebutynianu) raz na dobę przez trzy dni z rzędu.

Instrukcja użycia:

- Otworzyć nową tubę przed każdym zastosowaniem leku. Usunąć zakrętkę tuż przed użyciem.
- Wycisnąć żel z jednej tuby na opuszek palca.
- Nałożyć zawartość jednej tuby na jedną powierzchnię 25 cm² skóry (np. 5 cm x 5 cm).
- Delikatnie wetrzeć żel na leczoną powierzchnię.
- Pozostawić do wyschnięcia przez około 15 minut. Unikać dotykania leczonej powierzchni przez 6 godzin po nałożeniu leku.
- **Natychmiast po aplikacji żelu należy umyć ręce mydłem i wodą**, a także pomiędzy aplikacjami różnych dawek na różne powierzchnie ciała.

- Leku nie należy nakładać bezpośrednio po wzięciu prysznic i przynajmniej na 2 godziny przed snem.
- Nie należy myć powierzchni na, którą zastosowano żel przez przynajmniej 6 godzin po nałożeniu.
- Nie należy dotykać leczonej powierzchni ani pozwalać komukolwiek, w tym zwierzętom domowym dotykać leczonej powierzchni przez okres 6 godzin po aplikacji żelu.
- Nie należy przykrywać leczonej powierzchni bandażami nieprzepuszczającymi powietrza i wody po aplikacji tego leku.
- Całkowity wynik leczenia lekiem Picato może być oceniony po około 8 tygodniach po leczeniu.



Zastosowanie leku Picato do leczenia szyi

Jeżeli ponad połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana w *górnej* części szyi:

- Należy zastosować lek Picato 150 mikrogramów/g żel (twarz i owłosiona skóra głowy).

Jeżeli ponad połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana w *dolnej* części szyi:

- Należy zastosować lek Picato 500 mikrogramów/g żel (tułów i kończyny).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Picato

Należy umyć powierzchnię wodą i mydłem. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych.

Pominięcie zastosowania leku Picato

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w przypadku pominięcia zastosowania leku Picato.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych takich jak obrzęk ust, języka lub gardła po zastosowaniu leku, należy natychmiast szukać pomocy medycznej. Takie działanie niepożądane występuje niezbyt często.

Po zastosowaniu tego leku w miejscu gdzie został nałożony jest prawdopodobne, że skóra zrobi się czerwona, złuszczy się i może powstać strup. Te objawy niepożądane najczęściej występują się w ciągu jednego dnia po nałożeniu leku. Objawy niepożądane mogą ulec pogorszeniu w ciągu tygodnia po zaprzestaniu stosowania leku. Poprawa następuje zwykle w ciągu dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia.

Może wystąpić zakażenie skóry w obrębie leczonej powierzchni (obserwowano jako częste działanie niepożądane, które może pojawić się u nie więcej niż 1 na 10 osób, podczas leczenia twarzy i owłosionej skóry głowy).

Obrzęk w miejscu aplikacji jest bardzo częsty (obserwowano u więcej niż 1 na 10 osób). Obrzęk w miejscu aplikacji na twarzy lub owłosionej skórze głowy może przemieszczać się w okolicę oka.

Nasilenie opisanych powyżej objawów po tygodniu od zaprzestania stosowania tego leku lub pojawienia się wydzieliny ropnej, może świadczyć o zakażeniu i w takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Najczęstsze działania niepożądane podczas leczenia twarzy i owłosionej skóry głowy to:

Bardzo częste działania niepożądane na leczonej powierzchni, mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Część warstwy zewnętrznej skóry może się zetrzeć (nadżerki)
- Bąble (pęcherzyki, krosty)
- Łuszczenie się (złuszczenie)
- Strupy
- Zacerwienie związane z rozszerzeniem małych naczyń krwionośnych (rumień)
- Ból (w tym pieczenie w miejscu aplikacji)

Najczęstsze działania niepożądane podczas leczenia tułowia i kończyn to:

Bardzo częste działania niepożądane na leczonej powierzchni, mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Część warstwy zewnętrznej skóry może się zetrzeć (nadżerki)
- Bąble (pęcherzyki, krosty)
- Łuszczenie się (złuszczenie)
- Strupy
- Zacerwienie związane z rozszerzeniem małych naczyń krwionośnych (rumień)

Inne możliwe działania niepożądane podczas leczenia twarzy i owłosionej skóry głowy:

Częste działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Swędzenie (świąd)
- Podrażnienie

Inne działania niepożądane:

- Opuchnięcie obszaru wokół oczu (obrzęk okołoooczodołowy)
- Opuchnięcie (obrzęk) powiek
- Bóle głowy

Niezbyt częste działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Mrowienie lub drętwienie (parestezje)
- Otwarte rany (wrzody)
- Wyciek (wydzielanie) płynu
- Zmiany koloru skóry (zmiany pigmentacji)

Inne działania niepożądane:

- Ból oka
- Uszkodzenie lub podrażnienie powierzchni oka (rogówki, spojówki) w następstwie przypadkowego narażenia na lek

Rzadkie działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Bliznowacenie

Inne możliwe działania niepożądane podczas leczenia tułowia i kończyn:

Częste działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Swędzenie (świąd)
- Podrażnienie
- Ból (w tym pieczenie w miejscu aplikacji)

Niezbyt częste działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Mrowienie lub drętwienie (parestezje)
- Otwarte rany (wrzody)
- Zmiany koloru skóry (zmiany pigmentacji)
- Uczucie ciepła

Inne działania niepożądane:

- Uszkodzenie lub podrażnienie powierzchni oka (rogówki, spojówki) w następstwie przypadkowego narażenia na lek

Rzadkie działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Bliznowacenie

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Picato

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na tubie (po EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Do jednorazowego użycia. Nie stosować ponownie tuby już raz otwartej.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Picato

- Substancją czynną leku jest ingenolu mebutynian. Każdy gram żelu zawiera 150 mikrogramów ingenolu mebutynianu. Każda tuba zawiera 70 mikrogramów ingenolu mebutynianu w 0,47 g żelu.
- Pozostałe substancje pomocnicze to: alkohol izopropylowy, hydroksyetyloceluloza, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, alkohol benzylowy, woda oczyszczana.

Jak wygląda lek Picato i co zawiera opakowanie

Picato 150 mikrogramów/g żel jest przezroczystym, bezbarwnym żelem. W każdym opakowaniu znajdują się 3 tuby, z których każda zawiera po 0,47 g żelu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

Remedia d.o.o.
Tel: + 385 1 377 8 770

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

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki :

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Picato 500 mikrogramów/gram żelu *Ingenoli mebutas*

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Picato i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Picato
3. Jak stosować lek Picato
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Picato
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Picato i w jakim celu się go stosuje

Lek Picato zawiera substancję czynną ingenolu mebutynian.

Lek ten jest stosowany w miejscowym (na skórę) leczeniu rogowacenia słonecznego, także nazywanego rogowaceniem starczym, u dorosłych. Rogowacenie słoneczne to szorstkie obszary skóry występujące u osób, u których w ciągu życia ekspozycja na światło słoneczne była zbyt duża. Lek Picato 500 mikrogramów/g żel jest stosowany w leczeniu rogowacenia słonecznego ciała, rąk, dłoni i nóg.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Picato

Kiedy nie stosować leku Picato

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ingenolu mebutynian lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Picato należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- Nie przenosić leku Picato do oczu. Po aplikacji żelu należy umyć ręce. W przypadku dotyknięcia miejsc na które nałożono żel, należy ponownie umyć ręce. Należy uważać, aby nie przenieść żelu z powierzchni leczonej do oczu. W razie przypadkowego kontaktu, należy usunąć żel spłukując go dużą ilością wody, a następnie możliwie jak najszybciej zwrócić się po pomoc medyczną.
- Nie należy połykać leku. W razie przypadkowego połknięcia leku należy wypić dużo wody i zwrócić się po pomoc medyczną.
- Należy upewnić się, że skóra jest wyleczona po jakimkolwiek innym leczeniu lub zabiegu chirurgicznym przed zastosowaniem tego leku. Nie stosować leku Picato na otwarte rany lub uszkodzoną skórę.

- Nie należy stosować leku wewnątrznie, na powierzchnię skóry w okolicy oczu, do środka nozdrzy, wewnątrz uszu i na usta.
- Unikać światła słonecznego jak to tylko możliwe (w tym lamp i łożek opalających).
- Należy zachować czujność w przypadku pojawienia się na leczonej powierzchni jakichkolwiek nowych, czerwonych, łuszczących się plam, otwartych ran, uniesionych lub brodawkowatych narośli. Jeżeli takie zmiany się pojawiają, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Lek ten jest przeznaczony do leczenia jednej powierzchni 25 cm² przez dwa dni.
- Nie należy stosować większej ilości żelu niż zalecił lekarz.
- Należy oczekiwać wystąpienia miejscowych reakcji skórnych, takich jak zaczerwienienie i obrzęk po leczeniu tym lekiem (patrz punkt 4). Należy skontaktować się z lekarzem, jeżeli miejscowe reakcje skórne są ciężkie.

Dzieci i młodzież

Rogowacenie słoneczne nie występuje u dzieci i tego leku nie wolno stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i lek Picato

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jeżeli pacjent uprzednio stosował lek Picato lub inny podobny lek, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Powinno unikać się stosowania leku Picato podczas ciąży.

W przypadku karmienia piersią, należy unikać kontaktu fizycznego dziecka z leczoną powierzchnią przez 6 godzin po nałożeniu tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie ma żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Picato

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

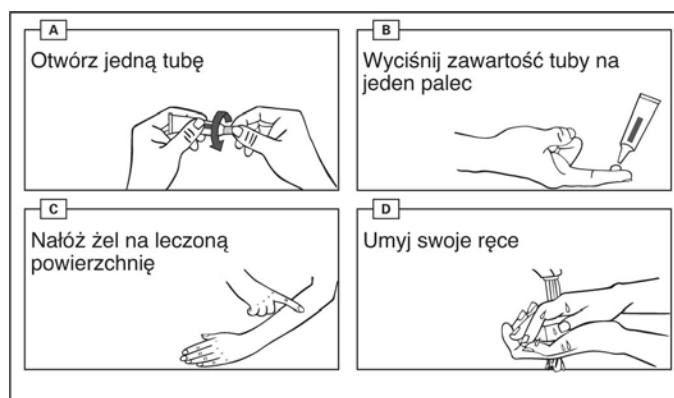
W przypadku, kiedy lekarz wypisał dwie różne dawki leku do leczenia dwóch różnych powierzchni, należy upewnić się, że przepisana dawka zostanie zastosowana na prawidłową powierzchnię. Nie należy stosować dawki 500 mikrogramów/g na twarzy i owłosionej skórze głowy ponieważ może to doprowadzić do wystąpienia intensywnych reakcji skórnych.

- W leczeniu rogowacenia słonecznego na ciele, rękach, dłoniach i nogach jest stosowana jedna tuba leku Picato 500 mikrogramów/g żel (zawierająca 235 mikrogramów ingenolu mebutynianu) raz na dobę przez dwa dni z rzędu.

Instrukcja użycia:

- Otworzyć nową tubę przed każdym zastosowaniem leku. Usunąć zakrętkę tuż przed użyciem.
- Wycisnąć żel z jednej tuby na opuszek palca.
- Nałożyć zawartość jednej tuby na jedną powierzchnię 25 cm² skóry (np. 5 cm x 5 cm).
- Delikatnie wetrzeć żel na leczoną powierzchnię.
- Pozostawić do wyschnięcia przez około 15 minut. Unikać dotykania leczonej powierzchni przez 6 godzin po nałożeniu leku.
- Natychmiast po aplikacji żelu należy umyć ręce mydłem i wodą a także pomiędzy aplikacjami różnych dawek na różne powierzchnie ciała.

- Jeżeli leczone są zmiany na rękach należy umyć jedynie opuszki palców którymi aplikowano żel.
- Leku nie należy nakładać bezpośrednio po wzięciu prysznic i przynajmniej na 2 godziny przed snem.
- Nie należy myć powierzchni na którą zastosowano żel przez przynajmniej 6 godzin po nałożeniu.
- Nie należy dotykać leczonej powierzchni ani pozwalać komukolwiek, w tym zwierzętom domowym, dotykać leczonej powierzchni przez okres 6 godzin po aplikacji żelu.
- Nie należy przykrywać leczonej powierzchni bandażami nieprzepuszczającymi powietrza i wody po aplikacji tego leku.
- Całkowity wynik leczenia lekiem Picato może być oceniony po około 8 tygodniach po leczeniu.



Zastosowanie leku Picato do leczenia szyi:

Jeżeli ponad połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana w *górnjej* części szyi:

- Należy zastosować lek Picato 150 mikrogramów/g żel (twarz i owłosiona skóra głowy).

Jeżeli ponad połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana w *dolnej* części szyi:

- Należy zastosować lek Picato 500 mikrogramów/g żel (tułów i owłosiona skóra głowy).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Picato

Należy umyć powierzchnię wodą i mydłem. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych.

Pominięcie zastosowania leku Picato

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w przypadku pominięcia zastosowania leku Picato.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych takich jak obrzęk ust, języka lub gardła po zastosowaniu leku, należy natychmiast szukać pomocy medycznej. Takie działanie niepożądane występuje niezbyt często.

Po zastosowaniu tego leku w miejscu gdzie został nałożony jest prawdopodobne, że skóra zrobi się czerwona, złuszczy się i może powstać strup. Te objawy niepożądane najczęściej występują się w ciągu jednego dnia po nałożeniu leku. Objawy niepożądane mogą ulec pogorszeniu w ciągu tygodnia po zaprzestaniu stosowania leku. Poprawa następuje w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia.

Może wystąpić zakażenie skóry w obrębie leczonej powierzchni (obserwowano jako częste działanie niepożądane, które może pojawić się u nie więcej niż 1 na 10 osób, podczas leczenia twarzy i owłosionej skóry głowy).

Obrzęk w miejscu aplikacji jest bardzo częsty (obserwowano u więcej niż 1 na 10 osób). Obrzęk w miejscu aplikacji na twarzy lub owłosionej skórze głowy może przemieszczać się w okolicę oka.

Nasilenie opisanych powyżej objawów po tygodniu od zaprzestania stosowania tego leku lub pojawienia się wydzieliny ropnej, może świadczyć o zakażeniu i w takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Najczęstsze działania niepożądane podczas leczenia twarzy i owłosionej skóry głowy to:

Bardzo częste działania niepożądane na leczonej powierzchni, mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Część warstwy zewnętrznej skóry może się zetrzeć (nadżerki)
- Bąble (pęcherzyki, krosty)
- Łuszczenie się (złuszczenie)
- Strupy
- Zacerwienie związane z rozszerzeniem małych naczyń krwionośnych (rumień)
- Ból (w tym pieczenie w miejscu aplikacji)

Najczęstsze działania niepożądane podczas leczenia tułowia i kończyn to:

Bardzo częste działania niepożądane na leczonej powierzchni, mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Część warstwy zewnętrznej skóry może się zetrzeć (nadżerki)
- Bąble (pęcherzyki, krosty)
- Łuszczenie się (złuszczenie)
- Strupy
- Zacerwienie związane z rozszerzeniem małych naczyń krwionośnych (rumień)

Inne możliwe działania niepożądane podczas leczenia twarzy i owłosionej skóry głowy:

Częste działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Swędzenie (świąd)
- Podrażnienie

Inne działania niepożądane:

- Opuchnięcie obszaru wokół oczu (obrzęk okołoooczodołowy)
- Opuchnięcie (obrzęk) powiek
- Bóle głowy

Niezbyt częste działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Mrowienie lub drętwienie (parestezje)
- Otwarte rany (wrzody)
- Wyciek (wydzielanie) płynu
- Zmiany koloru skóry (zmiany pigmentacji)

Inne działania niepożądane:

- Ból oka
- Uszkodzenie lub podrażnienie powierzchni oka (rogówki, spojówki) w następstwie przypadkowego narażenia na lek

Rzadkie działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Bliznowacenie

Inne możliwe działania niepożądane podczas leczenia tułowia i kończyn:

Częste działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Swędzenie (świąd)
- Podrażnienie
- Ból (w tym pieczenie w miejscu aplikacji)

Niezbyt częste działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Mrowienie lub drętwienie (parestezje)
- Otwarte rany (wrzody)
- Zmiany koloru skóry (zmiany pigmentacji)
- Uczucie ciepła

Inne działania niepożądane:

- Uszkodzenie lub podrażnienie powierzchni oka (rogówki, spojówki) w następstwie przypadkowego narażenia na lek

Rzadkie działania niepożądane mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów:

Na leczonej powierzchni:

- Bliznowacenie

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Picato

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na tubie (po EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Do jednorazowego użycia. Nie stosować ponownie tuby już raz otwartej.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Picato

- Substancją czynną leku jest ingenolu mebutynian. Każdy gram żelu zawiera 500 mikrogramów ingenolu mebutynianu. Każda tuba zawiera 235 mikrogramów ingenolu mebutynianu w 0,47 g żelu
- Pozostałe substancje pomocnicze to: alkohol izopropylowy, hydroksyetyloceluloza, kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, alkohol benzylowy, woda oczyszczana.

Jak wygląda lek Picato i co zawiera opakowanie

Lek Picato 500 mikrogramów/g żel jest przezroczystym, bezbarwnym żelem. W każdym opakowaniu leku znajdują się 2 tuby, z których każda zawiera po 0,47 g żelu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 Laboratories Ltd
Tél: +33 (0) 1 3014 4000

Hrvatska

Remedia d.o.o.
Tel: + 385 1 377 8 770

Ireland

LEO Pharma
Tel: +353 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 526255

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW
POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji ingenolu mebutynianu, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Biorąc pod uwagę cel leczenia rogowacenia słonecznego, którym jest zapobieganie nowotworom złośliwym skóry oraz uwzględniając liczbę przypadków nowotworów skóry zgłaszanych dla ingenolu mebutynianu w badaniach klinicznych oraz w badaniach prowadzonych po dopuszczeniu do obrotu, komitet PRAC ma poważne obawy dotyczące ryzyka wystąpienia nowotworu skóry i jego wpływu na ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu Picato. W opinii komitetu PRAC, do oceny stosunku korzyści do ryzyka dla produktu Picato, niezbędny jest dokładny przegląd wszystkich dostępnych danych dotyczących nowotworów złośliwych skóry, w tym wyników badania LP0041-63. Ponadto należy zmienić druki informacyjne, uwzględniając ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego skóry po zastosowaniu ingenolu mebutynianu. Komitet PRAC uzgodnił również, że DHPC jest konieczny, aby ograniczyć to ryzyko.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji ingenolu mebutynianu komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną ingenolu mebutynianu pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu