

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Picato 150 micrograme/gram gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de gel conține 150 μg ingenol mebutat (ingenoli mebutas). Fiecare tub conține 70 μg ingenol mebutat în 0,47 g gel.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel.

Gel limpede incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Picato este indicat pentru tratamentul cutanat al keratozei actinice non-hiperkeratozice non-hipertrofice la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Keratoza actinică la nivelul feței și scalpului la adulți

Un tub de Picato 150 μg/g gel (care conține ingenol mebutat 70 μg) trebuie aplicat o dată pe zi pe zona afectată timp de 3 zile consecutiv.

Efectul terapeutic optim poate fi evaluat la aproximativ 8 săptămâni după efectuarea tratamentului.

Tratamentul cu Picato poate fi repetat dacă se vede un răspuns incomplet la examinarea de control după 8 săptămâni sau dacă la examinările ulterioare se observă recidiva leziunilor care sunt remise la această examinare.

Copii și adolescenți

Picato nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.1).

Pacienți imunocompromiși

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la tratamentul pacienților imunocompromiși, dar nu se anticipează un risc sistemic deoarece ingenol mebutat nu se absoarbe sistemic.

Mod de administrare

Conținutul unui tub acoperă o suprafață de tratament de 25 cm² (de exemplu 5 cm x 5 cm). Tubul este pentru o singură utilizare și trebuie aruncat după utilizare (vezi pct. 6.6).

Gelul din tub trebuie pus pe vârful unui deget și întins în mod uniform pe suprafața de tratat și lăsat apoi să se usuce timp de 15 minute. Conținutul unui tub trebuie utilizat pentru o suprafață de tratat de 25 cm². Numai pentru o singură utilizare.

Pentru tratamentul gâtului:

În cazul în care mai mult de jumătate din zona de tratat se află în partea superioară a gâtului, trebuie folosit Picato 150 μg/g gel la doza pentru față și scalp. În cazul în care mai mult de jumătate din zona de tratat se află în partea inferioară a gâtului, trebuie folosit Picato 500 μg/g gel la doza pentru trunchi și extremități.

Dacă o zona de pe față sau scalp și una de pe trunchi sau extremități sunt tratate simultan, pacienții trebuie sfătuiți să se asigure că utilizează concentrația adecvată. Trebuie avut grijă să nu se aplice Picato 500 mcg/g gel pe față sau scalp pentru că poate duce la creșterea incidenței reacțiilor cutanate locale.

Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini cu apă și săpun imediat după aplicarea Picato și între administrările locale dacă două zone necesită administrarea a două concentrații diferite. Dacă tratamentul se aplică pe mâini, trebuie spălat doar vârful degetului cu care s-a aplicat gelul. Trebuie evitată atingerea sau spălarea zonei tratate timp de 6 ore după aplicarea Picato. După această perioadă de timp, zona de tratat trebuie spălată cu un săpun delicat și apă.

Picato nu trebuie aplicat imediat după duș sau la mai puțin de 2 ore înainte de culcare.

Zona tratată nu trebuie acoperită cu bandaje ocluzive după aplicarea Picato.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Contactul cu ochii

Contactul cu ochii poate determina conjunctivită chimică și arsuri corneene. Pacienții trebuie să se spele pe mâini foarte bine după aplicarea gelului și după orice contact cu zona tratată, pentru a evita orice transfer accidental al gelului la ochi. În cazul în care se produce un contact accidental, ochii trebuie spălați imediat cu o cantitate mare de apă, iar pacientul trebuie să solicite asistență medicală de urgență. Tulburări oculare cum sunt durerea oculară, edemul pleoapelor și edemul periorbital trebuie să fie de așteptat după expunerea oculară accidentală la Picato (vezi pct. 4.8).

Ingerarea

Picato nu trebuie ingerat. În cazul în care se produce ingestia accidentală a medicamentului, pacientul trebuie să bea multă apă și să solicite asistență medicală.

Recomandări generale

Nu se recomandă administrarea Picato înainte de vindecarea pielii în urma tratamentului anterior cu alte medicamente sau după un tratament chirurgical. Picato nu trebuie aplicat pe răni deschise sau pe pielea deteriorată unde este compromisă bariera cutanată.

Picato nu trebuie utilizat lângă ochi sau în nări sau în urechi sau pe buze.

Reacții locale cutanate

Reacții locale cutanate cum sunt eritemul, exfolierea/desprinderea pielii sau apariția crustelor, trebuie să fie de așteptat să apară ca urmare a aplicării cutanate a Picato (vezi pct. 4.8). Reacțiile cutanate localizate sunt trecătoare și apar de obicei în termen de o zi de la începerea tratamentului și ating intensitatea maximă până la o săptămână după încheierea tratamentului. Reacțiile cutanate locale dispar de obicei în maxim 2

săptămâni de la începerea tratamentului, când zonele de tratament sunt pe față și scalp, și în maxim 4 săptămâni de la începerea tratamentului, dacă zona de tratat este pe trunchi sau la nivelul extremităților. Efectul tratamentului poate să nu fie evaluat corespunzător până ce aceste reacții cutanate nu dispar.

Expunerea la soare

Au fost efectuate studii pentru a evalua efectele radiațiilor UV asupra pielii în urma uneia sau mai multor aplicări a ingenol mebutat gel, 100 μg/g. Nu s-a dovedit că ingenol mebutat gel prezintă potențial de apariție a iritației sau a unor reacții alergice după expunerea la soare. Cu toate acestea, luând în considerare natura bolii, expunerea excesivă la lumina soarelui (incluzând lămpile și paturile de bronzat) trebuie evitată sau redusă la minim.

Keratoacantomul, carcinomul bazocelular, boala Bowen, carcinomul cu celule scuamoase

În cadrul unui studiu clinic efectuat ulterior punerii pe piață și din utilizarea după punerea pe piață au existat raportări de apariție a keratoacantomului, a carcinomului bazocelular, a bolii Bowen și a carcinomului cu celule scuamoase în zona de tratament după utilizarea ingenol mebutat gel, debutul acestora fiind într-un interval de timp cuprins între săptămâni și luni (vezi pct. 5.1). Ingenol mebutat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu istoric de malignitate cutanată. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să-i sfătuiască pe pacienți să fie atenți la orice leziune care se dezvoltă în zona de tratament și să ceară imediat sfatul medicului în eventualitatea apariției vreunei modificări.

Management-ul keratozei actinice.

Leziunile de keratoză actinică atipice clinic sau suspecte de malignitate trebuie biopsiate pentru a se stabili tratamentul corespunzător.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Interacțiunile cu medicamentele ce se absorb sistemic sunt considerate a fi improbabile deoarece Picato nu se absoarbe sistemic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea ingenol mebutat la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat o ușoară toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscurile la oameni sunt considerate a fi improbabile în cazul tratamentului cutanat cu ingenol mebutat deoarece Picato nu se absoarbe sistemic. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Picato în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece Picato nu se absoarbe sistemic. Mama care alăptează trebuie instruită că trebuie evitat contactul fizic dintre noul născut/sugarul ei și zona tratată timp de 6 ore după aplicarea Picato.

Fertilitatea

Nu s-au realizat studii cu privire la fertilitate cu ingenol mebutat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Picato nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacții cutanate locale care includ eritem, exfolierea/desprinderea pielii, apariția crustelor, inflamații, vezicule/pustule și eroziune/ulcerații la locul de aplicare a ingenol mebutat gel, vezi tabelul 1 pentru termenii MedDRA. În urma aplicării ingenol mebutat, la

majoritatea pacienților (>95%) s-au manifestat una sau mai multe reacții cutanate. S-a raportat infecția la locul de administrare atunci când tratamentul s-a aplicat pe față și scalp.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Tabelul 1 indică expunerea la Picato 150 µg/g sau 500 µg/g a 499 pacienți cu keratoză actinică tratați în cadrul a 4 studii controlate cu vehicul, de faza a 3-a, însumând un număr de 1002 pacienți și raportările după punerea pe piață. Pacienții au fost tratați local cu Picato în concentrații de 150 µg/g sau 500 µg/g (suprafețe de 25 cm²) sau cu vehicul o dată pe zi, timp de 3 zile sau respectiv 2 zile consecutiv.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse în funcție de sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme, organe și localizare anatomică.

Frecvențele au fost definite pornind de la următoarea convenție:

Foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100); rare (≥1/10000 și <1/1000); foarte rare (<1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu se pot estima pe baza datelor disponibile).

În cadrul fiecărui grup de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe		
	Frecvența	
Aparate, sisteme și organe	Față și scalp	Trunchi și extremități
Infecții și infestări		
Pustule la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Infecții la locul de aplicare	Frecvent	
Tulburări ale sistemului imunitar		
Hipersensibilitate (inclusiv angioedem)	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Frecvent	
Tulburări oculare*		
Edem al pleoapelor	Frecvent	
Edem periorbital	Frecvent	
Conjunctivită chimică, arsura corneeană**	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent
Durere oculară	Mai puțin frecvent	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Eroziune la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Vezicule la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Inflamație la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Exfoliere la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Crustă la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Eritem la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Durere la locul de aplicare***	Foarte frecvent	Frecvent
Prurit la locul de aplicare	Frecvent	Frecvent
Iritație la locul de aplicare	Frecvent	Frecvent
Supurație la locul de aplicare	Mai puțin frecvent	
Parestezie la locul de aplicare	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent

Ulcer la locul de aplicare	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent
Modificări de pigmentare la locul de aplicare	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent
Căldură la locul de aplicare		Mai puțin frecvent
Cicatrici la locul de aplicare	Rar	Rar

*: Inflamația la locul de aplicare pe față sau scalp poate migra în zona oculară

** : Expunerea accidentală a ochilor: Au fost primite rapoarte post-comercializare de conjunctivite chimice și arsură corneeană în legătură cu expunerea accidentală a ochilor (vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru prevenirea expunerii ochilor)

***: Include arsură la locul de aplicare.

Descrierea unor anumite reacții adverse

Frecvența reacțiilor locale cutanate care apar la o frecvență >1% în localizările ‚față și scalp’ respectiv ‚trunchi și extremități’ este: eritem la locul de aplicare (94% și 92%), exfoliere la locul de aplicare (85% și 90%), crustă la locul de aplicare (80% și 74%), inflamație la locul de aplicare (79% și 64%), vezicule la locul de aplicare (13% și 20%), pustule la locul de aplicare (43% și 23%) și eroziune la locul de aplicare (31% și 25%).

Reacțiile cutanate locale grave apar cu o frecvență de 29% pe față și scalp și cu o frecvență de 17% pe trunchi și extremități. Incidența reacțiilor locale cutanate grave care apar la o frecvență >1% pe localizările ‚față/scalp’ și respectiv pe trunchi/extremități sunt: eritem la locul de aplicare (24% și 15%), exfoliere la locul de aplicare (9% și 8%), crustă la locul de aplicare (6% și 4%), inflamație la locul de aplicare (5% și 3%), și pustule la locul de aplicare (5% și 1%).

Urmărirea pe termen lung

Un total de 198 pacienți la care s-a constatat o vindecare completă în ziua 57 (184 tratați cu Picato și 14 tratați cu vehicul) au fost urmăriți încă 12 luni. Într-un alt studiu, 329 de pacienți care au fost tratați inițial cu crioterapie pe față/scalp au fost randomizați după trei săptămâni la Picato 150 mcg/g (n=158) sau vehiculul gel (n=150) timp de 3 zile pe aceeași zonă. 149 de pacienți din grupul Picato și 140 de pacienți din grupul vehicul gel au fost urmăriți timp de 12 luni. Într-un studiu clinic ulterior, 450 de pacienți au fost tratați inițial cu Picato 150 mcg/g, dintre aceștia 134 de pacienți au fost randomizați pentru a doua administrare de Picato 150 mcg/g și pacienții au fost urmăriți până la 12 luni după primul tratament. Aceste rezultate nu au dus la modificarea profilului de siguranță al Picato (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozarea Picato poate determina creșterea incidenței reacțiilor cutanate locale. Tratamentul supradozajului constă în tratamentul simptomelor clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice și chimioterapice de uz dermatologic, alte chimioterapice, codul ATC: D06BX02

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al ingenol mebutat în cazul keratozei actinice rămâne să fie complet caracterizat. Modelele *in vivo* și *in vitro* au prezentat un mecanism dual de acțiune pentru efectele ingenol mebutat: 1)

inducerea morții celulelor de la nivelul leziunii locale și 2) inducerea unui răspuns inflamator caracterizat prin producerea locală de citokine și chemokine proinflamatorii și a unui infiltrat cu celule imunocompetente.

Efecte farmacodinamice

Rezultatele a două studii clinice asupra efectelor biologice ale ingenol mebutat au arătat că administrarea cutanată induce necroliză epidermică și un răspuns inflamator intens, atât la nivelul epidermului cât și la nivelul dermului superior a pielii tratate, dominat de infiltrat cu celule T, neutrofile și macrofage. Necroza la nivelul dermului a fost rar observată.

Profilul expresiei genice a biopsiilor cutanate din zona de tratament este sugestiv pentru răspunsuri inflamatorii și răspuns la leziune, care corespunde evaluării histologice.

Examinarea non-invazivă a pielii tratate prin microscopie confocală în reflexie a arătat că modificările cutanate induse de ingenol mebutat au fost reversibile, cu normalizarea aproape completă a tuturor parametrilor măsurați la ziua 57 după tratament, observație susținută și de constatările clinice și studiile la animale.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Picato 150 μg/g administrat pe față sau pe scalp 3 zile consecutiv, a fost testată în două studii clinice, dublu orb, placebo controlate, care au inclus 547 pacienți adulți. În mod similar, eficacitatea și siguranța Picato 500 μg/g administrat pe trunchi și extremități 2 zile consecutiv a fost studiată în cadrul a două studii clinice dublu orb, placebo controlate, care au inclus 458 pacienți adulți. Pacienții au fost urmăriți timp de încă 8 săptămâni în care s-au întors pentru observații clinice și monitorizarea siguranței. Eficacitatea, măsurată ca și rata de vindecare totală sau parțială, precum și prin procentul de reducere medie, a fost evaluată în ziua 57 (vezi tabelul 2).

Pacienții aveau 4 până la 8 leziuni tipice de keratoză actinică, vizibile, discrete, non-hiperkeratozice, non-hipertrofice, cu o suprafață de tratament contiguă până în 25 cm² în zona feței sau pe scalp sau pe trunchi sau pe extremități. În fiecare zi programată pentru tratament, gelul a fost aplicat pe întreaga suprafață de tratat. Rata de cooperare a fost ridicată, 98% din pacienți încheind studiul. Vârsta pacienților incluși în studiu este cuprinsă între 34 și 89 de ani (în medie 64 și 66 de ani, respectiv, pentru cele două concentrații) iar 94% aveau tipul de piele Fitzpatrick I, II sau III.

La ziua 57, pacienții tratați cu Picato aveau o rată de vindecare totală sau parțială mai mare decât pacienții tratați cu gel vehicul ($p < 0,001$). Reducerea procentuală medie a leziunilor de keratoză actinică a fost mai mare la grupul tratat cu ingenol mebutat comparativ cu grupul placebo (vezi tabelul 2).

Tabelul 2 Rata pacienților cu vindecare totală sau parțială și reducerea procentuală medie (%) a leziunilor în keratoza actinică

	Față și scalp		Trunchi și extremități	
	Picato 150 μg/g (n=277)	Vehicul (n=270)	Picato 500 μg/g (n=226)	Vehicul (n=232)
Rata de vindecare completă ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Rata de vindecare parțială ^b (≥ 75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Reducerea procentuală medie ^c	83%	0%	75%	0%

^a Rata de vindecare completă a fost definită ca fiind proporția pacienților cu nicio (zero) leziune de keratoza actinică vizibilă clinic în zona de tratament.

^b Rata de vindecare parțială a fost definită ca fiind proporția pacienților la care 75% sau mai mult din leziunile inițiale de keratoză actinică s-au vindecat.

^c Reducerea procentuală medie (%) a leziunilor de keratoza actinică prin comparație cu nivelul inițial.

^d $p < 0,001$; comparat cu vehicul prin regresie logistică cu tratamentul, studiul și localizarea anatomică.

Nivelul de eficacitate variază între localizările anatomice individuale. În cadrul fiecărei localizări, răspunsurile complete și parțiale au fost mai mari în grupul tratat cu ingenol mebutat decât în grupul tratat cu vehicul. (vezi tabelele 3 și 4).

Tabelul 3 Numărul și procentul (95% CI) subiecților cu clearance complet sau parțial la ziua 57 pe localizarea anatomică față și scalp

	Clearance complet		Clearance parțial (≥ 75%)	
	Picato 150 μg/g (n=277)	Vehicul (n=270)	Picato 150 μg/g (n=277)	Vehicul (n=270)
Față	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Scalp	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabelul 4 Numărul și procentul (95% CI) subiecților cu clearance complet sau parțial la ziua 57 pe localizarea anatomică trunchi și extremități

	Clearance complet		Clearance parțial (≥ 75%)	
	Picato 500 μg/g (n=226)	Vehicul (n=232)	Picato 500 μg/g (n=226)	Vehicul (n=232)
Braț	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Fața dorsală a mâinii	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Piept	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Alte zone ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aAlte zone includ umeri, spate, picior.

Siguranța tratamentului cu Picato 150 μg/g timp de 3 zile și cu Picato 500 μg/g timp de 2 zile a fost evaluată până în ziua 57, majoritatea reacțiilor adverse raportate și reacțiilor cutanate locale au fost ușoare până la moderate și toate au dispărut fără sechele.

Diferențe semnificative statistic în rezultatele raportate de pacienți au fost înregistrate în favoarea pacienților tratați cu Picato prin comparație cu cei care au utilizat vehiculul gel. Scoruri mai mari ale satisfacției generale a pacientului, indicând un nivel de ansamblu mai mare al satisfacției, au fost înregistrate la grupurile tratate cu ingenol mebutat prin comparația cu grupurile vehicul (p<0,001), evaluarea fiind făcută cu ajutorul Chestionarului de Satisfacție al Pacientului pentru Medicamente.

Eficacitate pe termen lung

3 studii pe termen lung, prospective, observaționale, de urmărire pe timp de 1 an, au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea susținută, luând în calcul recurența leziunilor de keratoză actinică în zona de tratament și siguranța pacienților care au fost tratați cu Picato. Un studiu a inclus pacienți tratați cu Picato 150 μg/g pe față sau scalp timp de 3 zile, iar 2 studii au inclus pacienți tratați cu Picato 500 μg/g pe trunchi sau pe extremități timp de 2 zile. Doar pacienții care s-au vindecat complet în zona tratată la finalul fazei 3 a studiului (ziua 57) au fost eligibili pentru a fi urmăriți pe termen lung. Pacienții au fost urmăriți la fiecare 3 luni timp de 12 luni (vezi tabelul 5).

Tabelul 5 Rata de recurență a leziunilor de keratoză actinică

	Picato 150 µg/g gel Față și scalp (n=108)	Picato 500 µg/g gel Trunchi și extremități (n=76^c)
Rata de recurență la 12 luni KM estimat (95% CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Rata de recurență bazată pe leziuni ^b la 12 luni Medie (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

^a Rata de recurență este estimarea Kaplan-Meier (KM) la data țintă a studiului a vizitei exprimate ca procent (95% CI). Recurența a fost definită ca orice leziune de keratoza actinică identificată în zona tratată anterior pentru pacienții care fuseseră vindecați complet în ziua 57 în studiile precedente de fază 3.

^b Rata de recurență bazată pe leziuni pentru fiecare pacient este definită ca raportul dintre numărul de leziuni de keratoza actinică la 12 luni și numărul de leziuni la momentul inițial din studiile de fază 3 precedente.

^c Dintre acestea, 38 pacienți fuseseră tratați anterior într-un studiu de fază 3 placebo controlat și 38 pacienți fuseseră tratați într-un studiu de faza 3 necontrolat.

Riscul progresiei carcinomului celular scuamos

La finalul studiului (ziua 57), rata carcinomului celular scuamos (CCS) raportată în zona de tratament a fost comparabilă la pacienții tratați cu ingenol mebutat gel (0,3%, 3 din 1165 pacienți) și la pacienții tratați cu placebo (0,3%, 2 din 632 pacienți) în studiile clinice ale keratozei actinice realizate cu ingenol mebutat gel.

CCS în zona de tratament nu a fost raportat la niciun pacient (0 din 184 pacienți tratați anterior cu ingenol mebutat gel) în cele 3 studii pe termen lung, observaționale, prospective de urmărire timp de un an.

Experiența cu mai mult de o serie de tratament

Într-un studiu dublu orb, controlat cu vehicul, au fost administrate până la două serii de tratament cu Picato 150 mcg/g la 450 de pacienți cu 4-8 leziuni de keratoză actinică într-o arie de 25 cm² pe față sau scalp. Pacienții, la care prima serie de tratament nu a condus la clearance-ul complet al leziunilor de keratoză actinică în aria tratată după 8 săptămâni, au fost randomizați pentru o a doua serie de tratament cu Picato sau vehicul gel. Pacienții la care prima serie de tratament a condus la clearance-ul complet, au fost consultați la 26 și 44 de săptămâni și randomizați pentru o a doua serie de tratament, dacă au avut o recurență în aria tratată. La toți pacienții evaluarea eficacității a fost efectuată la 8 săptămâni după randomizare. Prima serie de tratament, administrată deschis, a determinat o rată de clearance complet de 62% (277/450). Rezultatul celei de a doua serii de tratament, randomizate și oarbe, este prezentat în tabelul 6.

Tabelul 6 Clearance-ul complet^a al câmpului la 8 săptămâni după randomizare și în luna 12				
	Câmp recalcitrant^c		Câmp recurent^d	
	Picato 150 mcg/g gel (n= 92)	Vehicul gel (n=49)	Picato 150 mcg/g gel (n= 42)	Vehicul gel (n=20)
8 săptămâni după randomizare	47% (43) (p=0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^b)	25% (5)
Luna 12	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)

^a Rata clearance-ului complet este definită ca proporția pacienților cu nicio (zero) leziune vizibilă clinic de keratoză actinică în zona de tratament.

^b Testul Cochran-Mantel-Haenszel pentru Picato gel 150 mcg/g comparat cu vehiculul gel, ajustat pentru localizarea anatomică (față/scalp) și țară.

^c Pacienții la care prima serie de tratament nu a condus la clearance-ul complet al tuturor leziunilor de keratoză actinică în zona tratată.

^d Pacienții la care prima serie de tratament a condus la clearance complet și care au avut o recurență în zona de tratament la fie la săptămâna 26 sau 44.

Keratoza actinică a feței și scalpului, utilizarea secvențială după crioterapie

Într-un studiu clinic cu două brațe, 329 de pacienți adulți cu keratoză actinică pe față și scalp au fost randomizați pentru tratament cu Picato gel 150 mcg/g sau vehicul 3 săptămâni după crioterapia tuturor leziunilor vizibile în zona de tratament. În studiu au fost înrolați pacienți cu 4 până la 8 leziuni tipice,

vizibile, non-hipertrofice și non-hiperkeratozice de keratoză actinică într-o arie contiguă de tratament de 25 cm².

La unsprezece săptămâni după momentul de referință, care este 8 săptămâni după administrarea Picato gel sau vehicul, rata de clearance complet a fost de 61% printre pacienții randomizați pentru Picato gel și de 49% printre pacienții randomizați pentru vehicul. La 12 luni, rata de clearance complet în aceste grupuri a fost de 31% respectiv de 19%. Reducerea procentuală a numărului de leziuni de keratoză actinică în grupul Picato a fost de 83% la 11 săptămâni și 57% la 12 luni, iar în grupul vehicul a fost de 78% la 11 săptămâni și de 42% la 12 luni. Numărul mediu de leziuni de keratoză actinică în grupul Picato a fost de 5,7 la momentul de referință, 0,8 la săptămâna 11 și 0,9 la luna 12, spre deosebire de 5,8, 1,0 și 1,2 în grupul vehicul, la aceleași momente de timp. Rezultatele de siguranță din studiu au fost comparabile cu profilul de siguranță al Picato 150 mcg/g ca monoterapie.

Experiența în tratarea unei zone mai mari

Într-un studiu dublu orb, placebo controlat, având scopul de a evalua expunerea sistemică, Picato 500 μg/g din 4 tuburi, a fost aplicat pe o zonă de tratament contiguă de 100 cm² în 2 zile consecutive. Rezultatele nu au indicat absorbție sistemică.

Picato 500 μg/g a fost tolerat bine când a fost aplicat pe o arie de tratament contiguă de 100 cm² pe trunchi și extremități.

Într-un studiu dublu orb, cu grup de control, la pacienți cu keratoză actinică pe trunchi și extremități, un medicament investigat care conține ingenol mebutat gel 600 μg/g a fost aplicat o dată pe zi timp de 2, 3 sau 4 zile pe o suprafață cutanată de 250 cm². Studiul a inclus un grup mare de pacienți cu pielea sever afectată de soare. 12/163 de subiecți tratați cu un medicament investigat care conține ingenol mebutat au raportat 16 evenimente legate de formațiuni tumorale cutanate la nivelul suprafeței tegumentare tratate (1 CCS, 1 boală Bowen și 14 keratoacantoame în urma investigării anatomopatologice) comparativ cu 0/61 în grupul de control.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Picato la toate subgrupele de copii și adolescenți în keratoza actinică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Pacienți vârstnici

Dintre cei 1165 pacienți tratați cu Picato în studiile clinice asupra keratozei actinice realizate cu ingenol mebutat gel, 656 pacienți (56%) aveau 65 de ani sau mai mult, în timp de 241 pacienți (21%) aveau 75 de ani sau mai mult. Nu s-au observat diferențe semnificative de eficacitate sau siguranță între pacienții mai tineri și cei mai bătrâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul sistemic farmacocinetic al ingenol mebutat și al metaboliților săi nu a fost caracterizat la oameni din cauza absenței unor concentrații cuantificabile în sângele integral după administrarea cutanată.

Absorbția

Nicio urmă de absorbție sistemică sau deasupra limitei inferioare de detecție (0,1 ng/ml) nu a fost detectată la aplicarea Picato 500 μg/g din 4 tuburi pe o suprafață de 100 cm² pe fața dorsală a antebrațului o dată pe zi timp de 2 zile consecutiv la pacienții cu keratoză actinică.

Rezultatele studiului in vitro au demonstrat că ingenol mebutat nu inhibă sau nu induce citocromii umani izoformi P450.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Studiile non-clinice au demonstrat că administrarea cutanată a ingenol mebutat gel este bine tolerată, orice iritare cutanată fiind reversibilă și un risc neglijabil de toxicitate sistemică în cazul respectării condițiilor recomandate de utilizare.

La șobolani, ingenol mebutat nu a determinat efecte asupra dezvoltării fetale la doze IV de până la 5 μg/kg/zi (30 μg/m²/zi). La iepuri nu s-au observat anomalii majore. Anomalii fetale minore sau variante au fost observate la fetelele tratate, la doze de 1 μg/kg/zi (12 μg/m²/zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool izopropilic
Hidroxietilceluloză
Acid citric monohidrat
Citratur de sodiu
Alcool benzilic
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).
Tuburile trebuie aruncate după prima deschidere.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tuburi laminate unidoză cu stratul interior din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) și aluminiu ca strat barieră. Capac din PEİD.

Picato 150 μg/g gel este disponibil într-o cutie care conține 3 tuburi cu 0,47 g gel fiecare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/796/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 noiembrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 iulie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Picato 500 micrograme/gram gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de gel conține 500 μg ingenol mebutat (ingenoli mebutas). Fiecare tub conține 235 μg ingenol mebutat în 0,47 g gel.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel.

Gel limpede incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Picato este indicat pentru tratamentul cutanat al keratozei actinice non-hiperkeratozice non-hipertrofice la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Keratoza actinică la nivelul trunchiului și a extremităților la adulți

Un tub de Picato 500μg/g gel (care conține ingenol mebutat 235 μg) trebuie aplicat o dată pe zi pe zona afectată timp de 2 zile consecutiv.

Efectul terapeutic optim poate fi evaluat la aproximativ 8 săptămâni după efectuarea tratamentului.

Tratamentul cu Picato poate fi repetat dacă se vede un răspuns incomplet la examinarea de control după 8 săptămâni sau dacă la examinările ulterioare se observă recidiva leziunilor care sunt remise la această examinare.

Copii și adolescenți

Picato nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.1).

Pacienți imunocompromiși

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la tratamentul pacienților imunocompromiși, dar nu se anticipează un risc sistemic deoarece ingenol mebutat nu se absoarbe sistemic.

Mod de administrare

Conținutul unui tub acoperă o suprafață de tratament de 25 cm² (de exemplu 5 cm x 5 cm). Tubul este pentru o singură utilizare și trebuie aruncat după utilizare (vezi pct. 6.6).

Gelul din tub trebuie pus pe vârful unui deget și întins în mod uniform pe suprafața de tratat și lăsat apoi să se usuce timp de 15 minute. Conținutul unui tub trebuie utilizat pentru o suprafață de tratat de 25 cm². Numai pentru o singură utilizare.

Pentru tratamentul gâtului:

În cazul în care mai mult de jumătate din zona de tratat se află în partea superioară a gâtului, trebuie folosit Picato 150 μg/g gel la doza pentru față și scalp. În cazul în care mai mult de jumătate din zona de tratat se află în partea inferioară a gâtului, trebuie folosit Picato 500 μg/g gel la doza pentru trunchi și extremități.

Dacă o zona de pe față sau scalp și una de pe trunchi sau extremități sunt tratate simultan, pacienții trebuie sfătuiți să se asigure că utilizează concentrația adecvată. Trebuie avut grijă să nu se aplice Picato 500 mcg/g gel pe față sau scalp pentru că poate duce la creșterea incidenței reacțiilor cutanate locale.

Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini cu apă și săpun imediat după aplicarea Picato și între administrările locale dacă două zone necesită administrarea a două concentrații diferite. Dacă tratamentul se aplică pe mâini, trebuie spălat doar vârful degetului cu care s-a aplicat gelul. Trebuie evitată atingerea sau spălarea zonei tratate timp de 6 ore după aplicarea Picato. După această perioadă de timp, zona de tratat trebuie spălată cu un săpun delicat și apă.

Picato nu trebuie aplicat imediat după duș sau la mai puțin de 2 ore înainte de culcare.

Zona tratată nu trebuie acoperită cu bandaje ocluzive după aplicarea Picato.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Contactul cu ochii

Contactul cu ochii poate determina conjunctivită chimică și arsuri corneene. Pacienții trebuie să se spele pe mâini foarte bine după aplicarea gelului și după orice contact cu zona tratată, pentru a evita orice transfer accidental al gelului la ochi. În cazul în care se produce un contact accidental, ochii trebuie spălați imediat cu o cantitate mare de apă, iar pacientul trebuie să solicite asistență medicală de urgență. Tulburări oculare cum sunt durerea oculară, edemul pleoapelor și edemul periorbital trebuie să fie de așteptat după expunerea oculară accidentală la Picato (vezi pct. 4.8).

Ingerarea

Picato nu trebuie ingerat. În cazul în care se produce ingestia accidentală a medicamentului, pacientul trebuie să bea multă apă și să solicite asistență medicală.

Recomandări generale

Nu se recomandă administrarea Picato înainte de vindecarea pielii în urma tratamentului anterior cu alte medicamente sau după un tratament chirurgical. Picato nu trebuie aplicat pe răni deschise sau pe pielea deteriorată unde este compromisă bariera cutanată.

Picato nu trebuie utilizat lângă ochi sau în nări sau în urechi sau pe buze.

Reacții locale cutanate

Reacțiile locale cutanate cum sunt eritemul, exfolierea/desprinderea pielii sau apariția crustelor, trebuie să fie de așteptat să apară ca urmare a aplicării cutanate a Picato (vezi pct. 4.8). Reacțiile cutanate localizate sunt trecătoare și apar de obicei în termen de o zi de la începerea tratamentului și ating intensitatea maximă până la o săptămână după încheierea tratamentului. Reacțiile cutanate locale dispar de obicei în maxim 2

săptămâni de la începerea tratamentului, când zonele de tratament sunt pe față și scalp, și în maxim 4 săptămâni de la începerea tratamentului, dacă zona de tratat este pe trunchi sau la nivelul extremităților. Efectul tratamentului poate să nu fie evaluat corespunzător până ce aceste reacții cutanate nu dispar.

Expunerea la soare

Au fost efectuate studii pentru a evalua efectele radiațiilor UV asupra pielii în urma uneia sau mai multor aplicări a ingenol mebutat gel, 100 μg/g. Nu s-a dovedit că ingenol mebutat gel prezintă potențial de apariție a iritației sau a unor reacții alergice după expunerea la soare. Cu toate acestea, luând în considerare natura bolii, expunerea excesivă la lumina soarelui (incluzând lămpile și paturile de bronzat) trebuie evitată sau redusă la minim.

Keratoacantomul, carcinomul bazocelular, boala Bowen, carcinomul cu celule scuamoase

În cadrul unui studiu clinic efectuat ulterior punerii pe piață și din utilizarea după punerea pe piață au existat raportări de apariție a keratoacantomului, a carcinomului bazocelular, a bolii Bowen și a carcinomului cu celule scuamoase în zona de tratament după utilizarea ingenol mebutat gel, debutul acestora fiind într-un interval de timp cuprins între săptămâni și luni (vezi pct. 5.1). Ingenol mebutat trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu istoric de malignitate cutanată. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să-i sfătuiască pe pacienți să fie atenți la orice leziune care se dezvoltă în zona de tratament și să ceară imediat sfatul medicului în eventualitatea apariției vreunei modificări.

Management-ul keratozei actinice.

Leziunile de keratoză actinică atipice clinic sau suspecte de malignitate trebuie biopsiate pentru a se stabili tratamentul corespunzător.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Interacțiunile cu medicamentele ce se absorb sistemic sunt considerate a fi improbabile deoarece Picato nu se absoarbe sistemic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea ingenol mebutat la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat o ușoară toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscurile la oameni sunt considerate a fi improbabile în cazul tratamentului cutanat cu ingenol mebutat deoarece Picato nu se absoarbe sistemic. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Picato în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece Picato nu se absoarbe sistemic. Mama care alăptează trebuie instruită astfel că trebuie evitat contactul fizic dintre noul născut/sugarul ei și zona tratată timp de 6 ore după aplicarea Picato.

Fertilitatea

Nu s-au realizat studii cu privire la fertilitate cu ingenol mebutat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Picato nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacții cutanate locale care includ eritem, exfolierea/desprinderea pielii, apariția crustelor, inflamații, vezicule/pustule și eroziune/ulcerații la locul de aplicare a ingenol mebutat gel, vezi tabelul 1 pentru termenii MedDRA. În urma aplicării ingenol mebutat, la

majoritatea pacienților (>95%) s-au manifestat una sau mai multe reacții cutanate. S-a raportat infecția la locul de administrare atunci când tratamentul s-a aplicat pe față și scalp.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Tabelul 1 indică expunerea la Picato 150 µg/g sau 500 µg/g a 499 pacienți cu keratoză actinică tratați în cadrul a 4 studii controlate cu vehicul, de faza a 3-a, însumând un număr de 1002 pacienți și raportările după punerea pe piață. Pacienții au fost tratați local cu Picato în concentrații de 150 µg/g sau 500 µg/g (suprafețe de 25 cm²) sau cu vehicul o dată pe zi, timp de 3 zile sau respectiv 2 zile consecutiv.

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse în funcție de sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme, organe și localizare anatomică.

Frecvențele au fost definite pornind de la următoarea convenție:

Foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100); rare (≥1/10000 și <1/1000); foarte rare (<1/10000) și cu frecvență necunoscută (care nu se pot estima pe baza datelor disponibile).

În cadrul fiecărui grup de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe		
	Frecvența	
Aparate, sisteme și organe	Față și scalp	Trunchi și extremități
Infecții și infestări		
Pustule la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Infecții la locul de aplicare	Frecvent	
Tulburări ale sistemului imunitar		
Hipersensibilitate (inclusiv angioedem)	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Frecvent	
Tulburări oculare*		
Edem al pleoapelor	Frecvent	
Edem periorbital	Frecvent	
Conjunctivită chimică, arsura corneeană**	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent
Durere oculară	Mai puțin frecvent	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Eroziune la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Vezicule la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Inflamație la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Exfoliere la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Crustă la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Eritem la locul de aplicare	Foarte frecvent	Foarte frecvent
Durere la locul de aplicare***	Foarte frecvent	Frecvent
Prurit la locul de aplicare	Frecvent	Frecvent
Iritație la locul de aplicare	Frecvent	Frecvent
Supurație la locul de aplicare	Mai puțin frecvent	
Parestezie la locul de aplicare	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent

Ulcer la locul de aplicare	Mai puțin frecvent	Mai puțin frecvent
Modificări de pigmentare la locul de aplicare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Căldură la locul de aplicare		Mai puțin frecvent
Cicatrici la locul de aplicare	Rar	Rar

*: Inflamația la locul de aplicare pe față sau scalp poate migra în zona oculară

** : Expunerea accidentală a ochilor: Au fost primite rapoarte post comercializare de conjunctivite chimice și arsură corneeană în legătură cu expunerea accidentală a ochilor (vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru prevenirea expunerii ochilor)

***: Include arsură la locul de aplicare.

Descrierea unor anumite reacții adverse

Frecvența reacțiilor locale cutanate care apar la o frecvență >1% în localizările ‚față și scalp’ respectiv ‚trunchi și extremități’ este: eritem la locul de aplicare (94% și 92%), exfoliere la locul de aplicare (85% și 90%), crustă la locul de aplicare (80% și 74%), inflamație la locul de aplicare (79% și 64%), vezicule la locul de aplicare (13% și 20%), pustule la locul de aplicare (43% și 23%) și eroziune la locul de aplicare (31% și 25%).

Reacțiile cutanate locale grave apar cu o frecvență de 29% pe față și scalp și cu o frecvență de 17% pe trunchi și extremități. Incidența reacțiilor locale cutanate grave care apar la o frecvență >1% pe localizările ‚față/scalp’ și respectiv pe trunchi/extremități sunt: eritem la locul de aplicare (24% și 15%), exfoliere la locul de aplicare (9% și 8%), crustă la locul de aplicare (6% și 4%), inflamație la locul de aplicare (5% și 3%), și pustule la locul de aplicare (5% și 1%).

Urmărirea pe termen lung

Un total de 198 pacienți la care s-a constatat o vindecare completă în ziua 57 (184 tratați cu Picato și 14 tratați cu vehicul) au fost urmăriți încă 12 luni. Într-un alt studiu, 329 de pacienți care au fost tratați inițial cu crioterapie pe față/scalp au fost randomizați după trei săptămâni la Picato 150 mcg/g (n=158) sau vehiculul gel (n=150) timp de 3 zile pe aceeași zonă. 149 de pacienți din grupul Picato și 140 de pacienți din grupul vehicul gel au fost urmăriți timp de 12 luni. Într-un studiu clinic ulterior, 450 de pacienți au fost tratați inițial cu Picato 150 mcg/g, dintre aceștia 134 de pacienți au fost randomizați pentru a doua administrare de Picato 150 mcg/g și pacienții au fost urmăriți până la 12 luni după primul tratament. Aceste rezultate nu au dus la modificarea profilului de siguranță al Picato (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozarea Picato poate determina creșterea incidenței reacțiilor cutanate locale. Tratamentul supradozajului constă în tratamentul simptomelor clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice și chimioterapice de uz dermatologic, alte chimioterapice, codul ATC: D06BX02

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al ingenol mebutat în cazul keratozei actinice rămâne să fie complet caracterizat. Modelele *in vivo* și *in vitro* au prezentat un mecanism dual de acțiune pentru efectele ingenol mebutat: 1)

inducerea morții celulelor de la nivelul leziunii locale și 2) inducerea unui răspuns inflamator caracterizat prin producerea locală de citokine și chemokine proinflamatorii și a unui infiltrat cu celule imunocompetente.

Efecte farmacodinamice

Rezultatele a două studii clinice asupra efectelor biologice ale ingenol mebutat au arătat că administrarea cutanată induce necroliză epidermică și un răspuns inflamator intens, atât la nivelul epidermului cât și la nivelul dermului superior a pielii tratate, dominat de infiltrat cu celule T, neutrofile și macrofage. Necroza la nivelul dermului a fost rar observată.

Profilul expresiei genice a biopsiilor cutanate din zona de tratament este sugestiv pentru răspunsuri inflamatorii și răspuns la leziune, care corespunde evaluării histologice.

Examinarea non-invazivă a pielii tratate prin microscopie confocală în reflexie a arătat că modificările cutanate induse de ingenol mebutat au fost reversibile, cu normalizarea aproape completă a tuturor parametrilor măsurați la ziua 57 după tratament, observație susținută și de constatările clinice și studiile la animale.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Picato 150 μg/g administrat pe față sau pe scalp 3 zile consecutiv, a fost testată în două studii clinice, dublu orb, placebo controlate, care au inclus 547 pacienți adulți. În mod similar, eficacitatea și siguranța Picato 500 μg/g administrat pe trunchi și extremități 2 zile consecutiv a fost studiată în cadrul a două studii clinice dublu orb, placebo controlate, care au inclus 458 pacienți adulți. Pacienții au fost urmăriți timp de încă 8 săptămâni în care s-au întors pentru observații clinice și monitorizarea siguranței. Eficacitatea, măsurată ca și rata de vindecare totală sau parțială, precum și prin procentul de reducere medie, a fost evaluată în ziua 57 (vezi tabelul 2).

Pacienții aveau 4 până la 8 leziuni tipice de keratoză actinică, vizibile, discrete, non-hiperkeratozice, non-hipertrofice, cu o suprafață de tratament contiguă până în 25 cm² în zona feței sau pe scalp sau pe trunchi sau pe extremități. În fiecare zi programată pentru tratament, gelul a fost aplicat pe întreaga suprafață de tratat. Rata de cooperare a fost ridicată, 98% din pacienți încheind studiul. Vârsta pacienților incluși în studiu este cuprinsă între 34 și 89 de ani (în medie 64 și 66 de ani, respectiv, pentru cele două concentrații) iar 94% aveau tipul de piele Fitzpatrick I, II sau III.

La ziua 57, pacienții tratați cu Picato aveau o rată de vindecare totală sau parțială mai mare decât pacienții tratați cu gel vehicul ($p < 0,001$). Reducerea procentuală medie a leziunilor de keratoză actinică a fost mai mare la grupul tratat cu ingenol mebutat comparativ cu grupul placebo (vezi tabelul 2).

Tabelul 2 Rata pacienților cu vindecare totală sau parțială și reducerea procentuală medie (%) a leziunilor în keratoza actinică

	Față și scalp		Trunchi și extremități	
	Picato 150 μg/g (n=277)	Vehicul (n=270)	Picato 500 μg/g (n=226)	Vehicul (n=232)
Rata de vindecare completă ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Rata de vindecare parțială ^b (≥ 75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
Reducerea procentuală medie ^c	83%	0%	75%	0%

^a Rata de vindecare completă a fost definită ca fiind proporția pacienților cu nicio (zero) leziune de keratoza actinică vizibilă clinic în zona de tratament.

^b Rata de vindecare parțială a fost definită ca fiind proporția pacienților la care 75% sau mai mult din leziunile inițiale de keratoză actinică s-au vindecat.

^c Reducerea procentuală medie (%) a leziunilor de keratoza actinică prin comparație cu nivelul inițial.

^d $p < 0,001$; comparat cu vehicul prin regresie logistică cu tratamentul, studiul și localizarea anatomică.

Nivelul de eficacitate variază între localizările anatomice individuale. În cadrul fiecărei localizări, răspunsurile complete și parțiale au fost mai mari în grupul tratat cu ingenol mebutat decât în grupul tratat cu vehicul. (vezi tabelele 3 și 4).

Tabelul 3 Numărul și procentul (95% CI) subiecților cu clearance complet sau parțial la ziua 57 pe localizarea anatomică față și scalp

	Clearance complet		Clearance parțial (≥ 75%)	
	Picato 150 μg/g (n=277)	Vehicul (n=270)	Picato 150 μg/g (n=277)	Vehicul (n=270)
Față	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Scalp	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabelul 4 Numărul și procentul (95% CI) subiecților cu clearance complet sau parțial la ziua 57 pe localizarea anatomică trunchi și extremități

	Clearance complet		Clearance parțial (≥ 75%)	
	Picato 500 μg/g (n=226)	Vehicul (n=232)	Picato 500 μg/g (n=226)	Vehicul (n=232)
Braț	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Fața dorsală a mâinii	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Piept	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Alte zone ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aAlte zone includ umeri, spate, picior.

Siguranța tratamentului cu Picato 150 μg/g timp de 3 zile și cu Picato 500 μg/g timp de 2 zile a fost evaluată până în ziua 57, majoritatea reacțiilor adverse raportate și reacțiilor cutanate locale au fost ușoare până la moderate și toate au dispărut fără sechele.

Diferențe semnificative statistic în rezultatele raportate de pacienți au fost înregistrate în favoarea pacienților tratați cu Picato prin comparație cu cei care au utilizat vehiculul gel. Scoruri mai mari ale satisfacției generale a pacientului, indicând un nivel de ansamblu mai mare al satisfacției, au fost înregistrate la grupurile tratate cu ingenol mebutat prin comparația cu grupurile vehicul (p<0,001), evaluarea fiind făcută cu ajutorul Chestionarului de Satisfacție al Pacientului pentru Medicamente.

Eficacitate pe termen lung

3 studii pe termen lung, prospective, observaționale, de urmărire pe timp de 1 an, au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea susținută, luând în calcul recurența leziunilor de keratoză actinică în zona de tratament și siguranța pacienților care au fost tratați cu Picato. Un studiu a inclus pacienți tratați cu Picato 150 μg/g pe față sau scalp timp de 3 zile, iar 2 studii au inclus pacienți tratați cu Picato 500 μg/g pe trunchi sau pe extremități timp de 2 zile. Doar pacienții care s-au vindecat complet în zona tratată la finalul fazei 3 a studiului (ziua 57) au fost eligibili pentru a fi urmăriți pe termen lung. Pacienții au fost urmăriți la fiecare 3 luni timp de 12 luni (vezi tabelul 5).

Tabelul 5 Rata de recurență a leziunilor de keratoză actinică

	Picato 150 µg/g gel Față și scalp (n=108)	Picato 500 µg/g gel Trunchi și extremități (n=76^c)
Rata de recurență la 12 luni KM estimat (95% CI) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Rata de recurență bazată pe leziuni ^b la 12 luni Medie (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

^a Rata de recurență este estimarea Kaplan-Meier (KM) la data țintă a studiului a vizitei exprimate ca procent (95% CI). Recurența a fost definită ca orice leziune de keratoza actinică identificată în zona tratată anterior pentru pacienții care fuseseră vindecați complet în ziua 57 în studiile precedente de fază 3.

^b Rata de recurență bazată pe leziuni pentru fiecare pacient este definită ca raportul dintre numărul de leziuni de keratoza actinică la 12 luni și numărul de leziuni la momentul *inițial* din studiile de fază 3 precedente.

^c Dintre acestea, 38 pacienți fuseseră tratați anterior într-un studiu de fază 3 placebo controlat și 38 pacienți fuseseră tratați într-un studiu de faza 3 necontrolat.

Riscul progresiei carcinomului celular scuamos

La finalul studiului (ziua 57), rata carcinomului celular scuamos (CCS) raportată în zona de tratament a fost comparabilă la pacienții tratați cu ingenol mebutat gel (0,3%, 3 din 1165 pacienți) și la pacienții tratați cu placebo (0,3%, 2 din 632 pacienți) în studiile clinice ale keratozei actinice realizate cu ingenol mebutat gel.

CCS în zona de tratament nu a fost raportat la niciun pacient (0 din 184 pacienți tratați anterior cu ingenol mebutat gel) în cele 3 studii pe termen lung, observaționale, prospective de urmărire timp de un an.

Experiența cu mai mult de o serie de tratament

Într-un studiu dublu orb, controlat cu vehicul, au fost administrate până la două serii de tratament cu Picato 150 mcg/g la 450 de pacienți cu 4-8 leziuni de keratoză actinică într-o arie de 25 cm² pe față sau scalp. Pacienții, la care prima serie de tratament nu a condus la clearance-ul complet al leziunilor de keratoză actinică în aria tratată după 8 săptămâni, au fost randomizați pentru o a doua serie de tratament cu Picato sau vehicul gel. Pacienții la care prima serie de tratament a condus la clearance-ul complet, au fost consultați la 26 și 44 de săptămâni și randomizați pentru o a doua serie de tratament, dacă au avut o recurență în aria tratată. La toți pacienții evaluarea eficacității a fost efectuată la 8 săptămâni după randomizare. Prima serie de tratament, administrată deschis, a determinat o rată de clearance complet de 62% (277/450). Rezultatul celei de a doua serii de tratament, randomizate și oarbe, este prezentat în tabelul 6.

Tabelul 6 Clearance-ul complet^a al câmpului la 8 săptămâni după randomizare și în luna 12				
	Câmp recalcitrant^c		Câmp recurent^d	
	Picato 150 mcg/g gel (n= 92)	Vehicul gel (n=49)	Picato 150 mcg/g gel (n= 42)	Vehicul gel (n=20)
8 săptămâni după randomizare	47% (43) (p=0,001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0,013 ^b)	25% (5)
Luna 12	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)

^a Rata clearance-ului complet este definită ca proporția pacienților cu nicio (zero) leziune vizibilă clinic de keratoză actinică în zona de tratament.

^b Testul Cochran-Mantel-Haenszel pentru Picato gel 150 mcg/g comparat cu vehiculul gel, ajustat pentru localizarea anatomică (față/scalp) și țară.

^c Pacienții la care prima serie de tratament nu a condus la clearance-ul complet al tuturor leziunilor de keratoză actinică în zona tratată.

^d Pacienții la care prima serie de tratament a condus la clearance complet și care au avut o recurență în zona de tratament la fie la săptămâna 26 sau 44.

Keratoza actinică a feței și scalpului, utilizarea secvențială după crioterapie

Într-un studiu clinic cu două brațe, 329 de pacienți adulți cu keratoză actinică pe față și scalp au fost randomizați pentru tratament cu Picato gel 150 mcg/g sau vehicul 3 săptămâni după crioterapia tuturor leziunilor vizibile în zona de tratament. În studiu au fost înrolați pacienți cu 4 până la 8 leziuni tipice,

vizibile, non-hipertrofice și non-hiperkeratozice de keratoză actinică într-o arie contiguă de tratament de 25 cm².

La unsprezece săptămâni după momentul de referință, care este 8 săptămâni după administrarea Picato gel sau vehicul, rata de clearance complet a fost de 61% printre pacienții randomizați pentru Picato gel și de 49% printre pacienții randomizați pentru vehicul. La 12 luni, rata de clearance complet în aceste grupuri a fost de 31% respectiv de 19%. Reducerea procentuală a numărului de leziuni de keratoză actinică în grupul Picato a fost de 83% la 11 săptămâni și 57% la 12 luni, iar în grupul vehicul a fost de 78% la 11 săptămâni și de 42% la 12 luni. Numărul mediu de leziuni de keratoză actinică în grupul Picato a fost de 5,7 la momentul de referință, 0,8 la săptămâna 11 și 0,9 la luna 12, spre deosebire de 5,8, 1,0 și 1,2 în grupul vehicul, la aceleași momente de timp. Rezultatele de siguranță din studiu au fost comparabile cu profilul de siguranță al Picato 150 mcg/g ca monoterapie.

Experiența în tratarea unei zone mai mari

Într-un studiu dublu orb, placebo controlat, având scopul de a evalua expunerea sistemică, Picato 500 μg/g din 4 tuburi, a fost aplicat pe o zonă de tratament contiguă de 100 cm² în 2 zile consecutive. Rezultatele nu au indicat absorbție sistemică.

Picato 500 μg/g a fost tolerat bine când a fost aplicat pe o arie de tratament contiguă de 100 cm² pe trunchi și extremități.

Într-un studiu dublu orb, cu grup de control, la pacienți cu keratoză actinică pe trunchi și extremități, un medicament investigat care conține ingenol mebutat gel 600 μg/g a fost aplicat o dată pe zi timp de 2, 3 sau 4 zile pe o suprafață cutanată de 250 cm². Studiul a inclus un grup mare de pacienți cu pielea sever afectată de soare. 12/163 de subiecți tratați cu un medicament investigat care conține ingenol mebutat au raportat 16 evenimente legate de formațiuni tumorale cutanate la nivelul suprafeței tegumentare tratate (1 CCS, 1 boală Bowen și 14 keratoacantoame în urma investigării anatomopatologice) comparativ cu 0/61 în grupul de control.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Picato la toate subgrupele de copii și adolescenți în keratoza actinică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Pacienți vârstnici

Dintre cei 1165 pacienți tratați cu Picato în studiile clinice asupra keratozei actinice realizate cu ingenol mebutat gel, 656 pacienți (56%) aveau 65 de ani sau mai mult, în timp de 241 pacienți (21%) aveau 75 de ani sau mai mult. Nu s-au observat diferențe semnificative de eficacitate sau siguranță între pacienții mai tineri și cei mai bătrâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul sistemic farmacocinetic al ingenol mebutat și al metaboliților săi nu a fost caracterizat la oameni din cauza absenței unor concentrații cuantificabile în sângele integral după administrarea cutanată.

Absorbția

Nicio urmă de absorbție sistemică sau deasupra limitei inferioare de detecție (0,1 ng/ml) nu a fost detectată la aplicarea Picato 500 μg/g din 4 tuburi pe o suprafață de 100 cm² pe fața dorsală a antebrațului o dată pe zi timp de 2 zile consecutiv la pacienții cu keratoză actinică.

Rezultatele studiului in vitro au demonstrat că ingenol mebutat nu inhibă sau nu induce citocromii umani izoformi P450.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Studiile non-clinice au demonstrat că administrarea cutanată a ingenol mebutat gel este bine tolerată, orice iritare cutanată fiind reversibilă și un risc neglijabil de toxicitate sistemică în cazul respectării condițiilor recomandate de utilizare.

La șobolani, ingenol mebutat nu a determinat efecte asupra dezvoltării fetale la doze IV de până la 5 μg/kg/zi (30 μg/m²/zi). La iepuri nu s-au observat anomalii majore. Anomalii fetale minore sau variante au fost observate la fetelele tratate, la doze de 1 μg/kg/zi (12 μg/m²/zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool izopropilic
Hidroxietilceluloză
Acid citric monohidrat
Citratur de sodiu
Alcool benzilic
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C)
Tuburile trebuie aruncate după prima deschidere.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tuburi laminate unidoză cu stratul interior din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) și aluminiu ca strat barieră. Capac din PEİD.

Picato 500 μg/g gel este disponibil într-o cutie care conține 2 tuburi cu 0,47 g gel fiecare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/796/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 noiembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 iulie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

Medicamentul nu mai este autorizat

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță post-autorizare: Pentru a investiga în continuare incidența malignității cutanate în zona de tratament, în special a carcinomului cu celule scuamoase, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, la pacienți tratați cu ingenol mebutat comparativ cu vehicul control, pe o perioadă de urmărire de cel puțin 18 luni. Studiul trebuie să se bazeze pe un protocol agreeat.	
Raportul final al studiului trebuie prezentat:	31 decembrie 2024
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare: Pentru a investiga rata malignităților cutanate (carcinomul cu celule scuamoase, boala	

<p>Bowen, carcinomul bazocelular, keratoacantomul, melanomul malign) la pacienții cu keratoză actinică tratați cu ingenol mebutat, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu de cohortă care să compare pacienții tratați cu ingenol mebutat cu pacienții expuși la alte tratamente pentru keratoza actinică.</p> <p>Raportul final al studiului trebuie prezentat:</p>	<p>31 decembrie 2020</p>
--	------------------------------

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE 150 micrograme/g GEL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Picato 150 micrograme/g gel
ingenoli mebutas

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare gram de gel conține ingenoli mebutas 150 micrograme. Fiecare tub conține ingenoli mebutas 70 micrograme în 0,47 g gel.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alcool izopropilic
Hidroxietilceluloză
Acid citric monohidrat
Citratur de sodiu
Alcool benzilic
Apă purificată

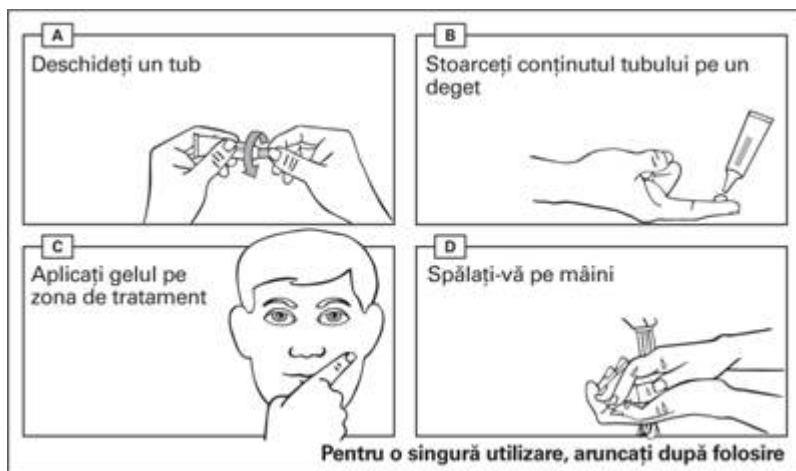
4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

gel
3 tuburi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare cutanată

A se imprima pe interiorul capacului de carton:



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/796/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Picato 150 mcg/g

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}

SN: {număr}

NN: {număr}

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU 500 micrograme/g GEL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Picato 500 micrograme/g gel
ingenoli mebutas

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare gram de gel conține ingenoli mebutas 500 micrograme. Fiecare tub conține ingenoli mebutas 235 micrograme în 0,47 g gel.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alcool izopropilic
Hidroxietilceluloză
Acid citric monohidrat
Citratur de sodiu
Alcool benzilic
Apă purificată

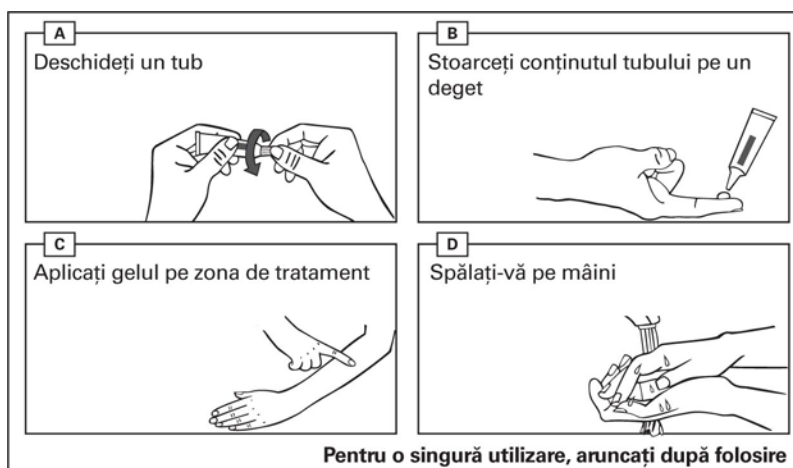
4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

gel
2 tuburi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare cutanată

A se imprima pe interiorul capacului de carton:



6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

Data expirării

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/796/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE,

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Picato 500 mcg/g

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}

SN: {număr}

NN: {număr}

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TUB 150 µg/g GEL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Picato 150 µg/g gel
ingenoli mebutas
Administrare cutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,47 g

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TUB 500 µg/g GEL

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Picato 500 µg/g gel
ingenoli mebutas
Administrare cutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,47 g

6. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Picato 150 micrograme/gram gel Ingenol mebutat (ingenoli mebutas)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Picato și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Picato
3. Cum să utilizați Picato
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Picato
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Picato și pentru ce se utilizează

Picato conține substanța activă ingenol mebutat.

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul topic (pe piele) al keratozei actinice, denumită și keratoză solară, la adulți. Keratozele actinice sunt porțiuni dure de piele care apar la oamenii care s-au expus prea mult la soare în timpul vieții lor. Picato 150 micrograme/gram gel este utilizat pentru keratoza actinică localizată pe față și pe scalp.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Picato

Nu utilizați Picato:

- Dacă sunteți alergic la ingenol mebutat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Picato, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Nu vă puneți Picato în ochi. Spălați-vă pe mâini foarte bine după ce ați aplicat gelul. Spălați-vă din nou pe mâini dacă se întâmplă să atingeți zona unde ați aplicat gelul. Aveți grijă să nu transferați gel de pe zona de tratament în ochii dumneavoastră. În cazul unui contact accidental, îndepărtați gelul spălând cu multă apă și solicitați asistență medicală cât mai repede posibil.
- Nu înghițiți acest medicament. Beți multă apă dacă înghițiți accidental acest medicament și solicitați asistență medicală.
- Asigurați-vă că pielea dumneavoastră s-a vindecat în urma altor tratamente sau intervenții chirurgicale înainte de a utiliza acest medicament. Nu aplicați Picato pe leziuni deschise sau pe pielea rănită.
- Nu aplicați acest medicament în interiorul corpului, pe zona din jurul ochilor, în nări, în interiorul urechii sau pe buze.
- Evitați expunerea la soare cât de mult posibil (inclusiv lămpile și paturile de bronzat).

- Fiți atent la orice leziune nouă care apare la locul tratat: zonă roșie solzoasă, rană deschisă, zonă mai ridicată sau mai verucoasă. Dacă apare vreuna dintre acestea, vorbiți imediat cu medicul dumneavoastră.
- Acest medicament este destinat pentru tratarea unei suprafețe de 25cm² pentru trei zile.
- Nu aplicați mai mult gel decât v-a recomandat medicul
- Trebuie să vă așteptați la apariția unor reacții locale ale pielii, cum sunt înroșirea și umflarea, după tratamentul cu acest medicament (vezi punctul 4). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aceste reacții cutanate se agravează.

Copii și adolescenți

Keratoza actinică nu apare la copii, iar acest medicament nu trebuie utilizat la copiii și adolescenții mai mici de 18 ani.

Picato împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Dacă ați mai utilizat Picato sau alte medicamente asemănătoare spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe acest tratament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Trebuie să evitați utilizarea Picato dacă sunteți gravidă.

Dacă alăptați evitați contactul fizic dintre sugar și zona tratată, timp de 6 ore după aplicarea acestui medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are niciun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Picato

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

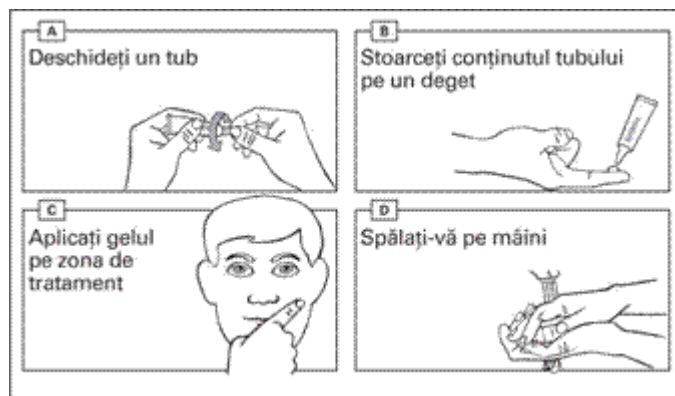
Dacă vi s-au prescris două concentrații diferite pentru tratamentul a două zone diferite trebuie să vă asigurați că utilizați concentrația prescrisă pe zona corectă. Nu aplicați Picato 500 micrograme/g gel pe față sau scalp pentru că poate determina reacții locale intense ale pielii.

- Tratamentul keratozei actinice localizată pe față și pe scalp se face aplicând un tub Picato 150 micrograme/g gel (care conține 70 micrograme de ingenol mebutat) o dată pe zi, timp de 3 zile consecutiv.

Instrucțiuni de utilizare:

- Deschideți un tub nou de fiecare dată când utilizați acest medicament. Îndepărtați capacul tubului doar înainte de utilizare.
- Stoarceți gelul din tub pe vârful unui deget.
- Aplicați conținutul unui tub pe o suprafață de 25 cm² (de ex. 5 cm x 5 cm).
- Masați ușor gelul pe zona de tratament.
- Lăsați zona să se usuce timp de 15 minute. Evitați să atingeți zona de tratament timp de 6 ore după ce ați aplicat medicamentul.
- Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun imediat după ce ați aplicat gelul și, de asemenea, între administrări dacă vi s-au prescris două concentrații diferite pentru tratamentul a două zone diferite.
- Nu aplicați acest medicament imediat după ce ați făcut duș sau cu mai puțin de 2 ore înainte de a vă culca.

- Nu spălați zonele unde ați aplicat gelul cel puțin 6 ore după aplicare.
- Nu atingeți zona de tratament și nu permiteți altor persoane sau animale de companie să atingă zona de tratament timp de 6 ore după ce ați aplicat gelul.
- Nu acoperiți zona tratată cu bandaje care nu permit trecerea aerului sau a apei după ce ați aplicat acest medicament.
- Efectul complet al tratamentului cu Picato se poate evalua la aproximativ 8 săptămâni după tratament.



Dacă utilizați Picato pentru tratamentul gâtului

Dacă mai mult de jumătate din zona de tratat se află în partea *superioară* a gâtului:

- Utilizați Picato 150 micrograme/g gel (față și scalp)

Dacă mai mult de jumătate din zona de tratat se află în partea *inferioară* a gâtului:

- Utilizați Picato 500 micrograme/g gel (trunchi și extremități)

Dacă utilizați mai mult Picato decât trebuie

Spălați zona cu apă și săpun. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți reacții severe ale pielii.

Dacă ați uitat să utilizați Picato

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă ați uitat să utilizați Picato.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Mergeți imediat la un consult medical dacă aveți o reacție alergică care poate include umflarea gurii, a limbii sau a gâtului când utilizați acest medicament. Această reacție adversă este rară.

După aplicarea acestui medicament, zona unde a fost aplicat s-ar putea înroși, decoji sau pot apărea cruste. Aceste efecte secundare apar cel mai adesea în prima zi de la aplicarea medicamentului. Aceste efecte secundare se pot agrava până la o săptămână după încetarea utilizării acestui medicament. Acestea se vor ameliora de obicei în 2 săptămâni de la începutul tratamentului.

Poate să apară infecția pielii în zona de tratament (a fost raportată ca o reacție adversă frecventă, care poate afecta până la 1 din 10 persoane, la tratamentul pe față și scalp).

Inflamația la locul de aplicare este foarte frecventă (a fost raportată la mai mult de 1 din 10 persoane). Inflamația la locul de aplicare de pe față sau scalp poate gravita în zona ochilor.

Dacă simptomele descrise mai sus se intensifică mai tarziu de la o săptămână de la sfârșitul tratamentului sau dacă apare puroi, se poate să aveți o infecție și trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cele mai frecvente reacții adverse când sunt tratate fața și scalpul:

Reacții adverse foarte frecvente în zona de tratament, pot afecta mai mult de 1 persoană din 10:

În zona de tratament:

- Straturile exterioare ale pielii se pot desprinde (eroziune)
- Bășici (vezicule, pustule)
- Decojire (exfoliere)
- Cruste
- Roșeață datorată dilatației vaselor mici de sânge (eritem)
- Durere (inclusiv arsură la locul de aplicare)

Cele mai frecvente reacții adverse când sunt tratate trunchiul și extremitățile:

Reacții adverse foarte frecvente în zona de tratament, pot afecta mai mult de 1 persoană din 10:

În zona de tratament:

- Straturile exterioare ale pielii se pot desprinde (eroziune)
- Bășici (vezicule, pustule)
- Decojire (exfoliere)
- Cruste
- Roșeață datorată dilatației vaselor mici de sânge (eritem)

Alte reacții adverse posibile când sunt tratate fața și scalpul:

Reacții adverse frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 10:

În zona de tratament:

- Mâncărime (prurit)
- Iritație

Alte reacții adverse:

- Umflare a zonei din jurul ochilor (edem periorbital)
- Umflare a (edem al) pleoapelor
- Durere de cap

Reacții adverse mai puțin frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 100:

În zona de tratament:

- Furnicături sau amorțeală (parestezie)
- Râni deschise (ulcer)
- Scurgere (secreție) de lichide
- Modificarea culorii pielii (modificări de pigmentare)

Alte reacții adverse:

- Durere la nivelul ochilor
- Leziuni sau iritații ale suprafeței ochiului (cornee, conjunctivă) în urma expunerii accidentale

Reacții adverse rare, pot afecta până la 1 persoană din 1000:

În zona de tratament:

- Cicatrici

Alte reacții adverse posibile când sunt tratate trunchiul și extremitățile:

Reacții adverse frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 10:

În zona de tratament:

- Mâncărime (prurit)

- Iritație
- Durere (inclusiv arsură la locul de aplicare)

Reacții adverse mai puțin frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 100:

În zona de tratament:

- Furnicături sau amorțeli (parestezii)
- Răni deschise (ulcer)
- Modificarea culorii pielii (modificări de pigmentare)
- Căldură locală

Alte reacții adverse:

- Leziuni sau iritații ale suprafeței ochiului (cornee, conjunctivă) în urma expunerii accidentale

Reacții adverse rare, pot afecta până la 1 persoană din 1000:

În zona de tratament:

- Cicatrici

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Picato

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe tub după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C -8°C).

Numai pentru o singură utilizare. Nu reutilizați tubul după deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Picato

- Substanța activă este ingenol mebutat. Fiecare gram de gel conține ingenol mebutat 150 micrograme. Fiecare tub conține ingenol mebutat 70 micrograme în 0,47 g gel.
- Celelalte componente sunt alcool izopropilic, hidroxietilceluloză, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, alcool benzilic, apă purificată

Cum arată Picato și conținutul ambalajului

Picato 150 micrograme/g este un gel limpede și incolor și fiecare cutie conține 3 tuburi cu 0,47 g gel fiecare

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími:+354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel.: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Picato 500 micrograme/gram gel Ingenol mebutat (ingenoli mebutas)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Picato și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Picato
3. Cum să utilizați Picato
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Picato
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Picato și pentru ce se utilizează

Picato conține substanța activă ingenol mebutat.

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul topic (pe piele) al keratozei actinice, denumită și keratoză solară, la adulți. Keratozele actinice sunt porțiuni dure de piele care apar la oamenii care s-au expus prea mult la soare în timpul vieții lor. Picato 500 micrograme/gram gel este utilizat pentru keratoza actinică localizată pe corp, brațe, mâini și picioare.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Picato

Nu utilizați Picato:

- Dacă sunteți alergic la ingenol mebutat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Picato, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Nu vă puneți Picato în ochi. Spălați-vă pe mâini foarte bine după ce ați aplicat gelul. Spălați-vă din nou pe mâini dacă se întâmplă să atingeți zona unde ați aplicat gelul. Aveți grijă să nu transferați gel de pe zona de tratament în ochii dumneavoastră. În cazul unui contact accidental, îndepărtați gelul spălând cu multă apă și solicitați asistență medicală cât mai repede posibil.
- Nu înghițiți acest medicament. Beți multă apă dacă înghițiți accidental acest medicament și solicitați asistență medicală.
- Asigurați-vă că pielea dumneavoastră s-a vindecat în urma altor tratamente sau intervenții chirurgicale înainte de a utiliza acest medicament. Nu aplicați Picato pe leziuni deschise sau pe pielea rănită.
- Nu aplicați acest medicament în interiorul corpului, pe zona din jurul ochilor, în nări, în interiorul urechii sau pe buze.
- Evitați expunerea la soare cât de mult posibil (inclusiv lămpile și paturile de bronzat).

- Fiți atent la orice leziune nouă care apare la locul tratat: zonă roșie solzoasă, rană deschisă, zonă mai ridicată sau mai verucoasă. Dacă apare vreuna dintre acestea, vorbiți imediat cu medicul dumneavoastră.
- Acest medicament este destinat pentru tratarea unei suprafețe de 25cm² pentru două zile.
- Nu aplicați mai mult gel decât v-a recomandat medicul
- Trebuie să vă așteptați la apariția unor reacții locale ale pielii, cum sunt înroșirea și umflarea, după tratamentul cu acest medicament (vezi punctul 4). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aceste reacții cutanate se agravează.

Copii și adolescenți

Keratoza actinică nu apare la copii, iar acest medicament nu trebuie utilizat la copiii și adolescenții mai mici de 18 ani

Picato împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Dacă ați mai utilizat Picato sau alte medicamente asemănătoare spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe acest tratament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Trebuie să evitați utilizarea Picato dacă sunteți gravidă.

Dacă alăptați evitați contactul fizic dintre sugar și zona tratată, timp de 6 ore după aplicarea acestui medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are niciun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Picato

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

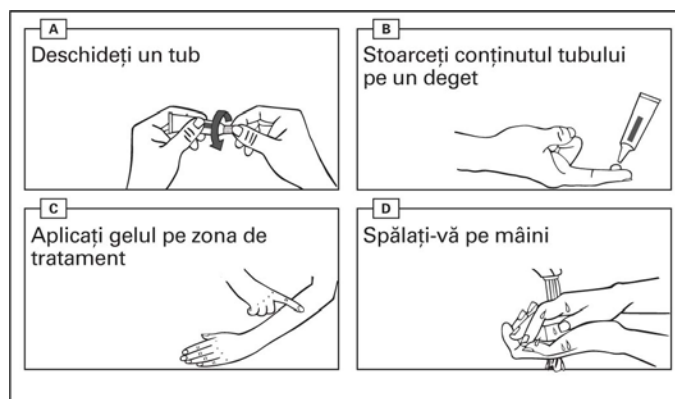
Dacă vi s-au prescris două concentrații diferite pentru tratamentul a două zone diferite trebuie să vă asigurați că utilizați concentrația prescrisă pe zona corectă. Nu aplicați Picato 500 micrograme/g gel pe față și scalp pentru că poate determina reacții locale intense ale pielii.

- Tratamentul keratozei actinice localizată pe corp, brațe mâini și picioare se face aplicând un tub Picato 500 micrograme/g gel (care conține 235 micrograme de ingenol mebutat) o dată pe zi, timp de 2 zile consecutiv.

Instrucțiuni de utilizare:

- Deschideți un tub nou de fiecare dată când utilizați acest medicament. Îndepărtați capacul tubului doar înainte de utilizare.
- Stoarceți gelul din tub pe vârful unui deget.
- Aplicați conținutul unui tub pe o suprafață de 25 cm² (de ex. 5 cm x 5 cm).
- Masați ușor gelul pe zona de tratament.
- Lăsați zona să se usuce timp de 15 minute. Evitați să atingeți zona de tratament timp de 6 ore după ce ați aplicat medicamentul.
- Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun imediat după ce ați aplicat gelul și, de asemenea, între administrări dacă vi s-au prescris două concentrații diferite pentru tratamentul a două zone diferite. Dacă tratamentul a fost aplicat în zona mâinilor spălați doar degetul utilizat pentru aplicarea gelului.

- Nu aplicați acest medicament imediat după ce ați făcut duș sau cu mai puțin de 2 ore înainte de a vă culca.
- Nu spălați zonele unde ați aplicat gelul cel puțin 6 ore după aplicare.
- Nu atingeți zona de tratament și nu permiteți altor persoane sau animale de companie să atingă zona de tratament timp de 6 ore după ce ați aplicat gelul.
- Nu acoperiți zona tratată cu bandaje care nu permit trecerea aerului sau a apei după ce ați aplicat acest medicament.
- Efectul complet al tratamentului cu Picato se poate evalua la aproximativ 8 săptămâni după tratament



Dacă utilizați Picato pentru tratamentul gâtului

Dacă mai mult de jumătate din zona de tratat se află în partea *superioară* a gâtului:

- Utilizați Picato 150 micrograme/g gel (față și scalp)

Dacă mai mult de jumătate din zona de tratat se află în partea *inferioară* a gâtului:

- Utilizați Picato 500 micrograme/g gel (trunchi și extremități)

Dacă utilizați mai mult Picato decât trebuie

Spălați zona cu apă și săpun. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți reacții severe ale pielii.

Dacă ați uitat să utilizați Picato

Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă ați uitat să utilizați Picato.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Mergeți imediat la un consult medical dacă aveți o reacție alergică care poate include umflarea gurii, a limbii sau a gâtului când utilizați acest medicament. Această reacție adversă este rară.

După aplicarea acestui medicament, zona unde a fost aplicat s-ar putea înroși, decoji sau pot apărea cruste. Aceste efecte secundare apar cel mai adesea în prima zi de la aplicarea medicamentului. Aceste efecte secundare se pot agrava până la o săptămână după încetarea utilizării acestui medicament. Acestea se vor ameliora de obicei în 4 săptămâni de la începutul tratamentului.

Poate să apară infecția pielii în zona de tratament (a fost raportată ca o reacție adversă frecventă, care poate afecta până la 1 din 10 persoane, la tratamentul pe față și scalp).

Inflamația la locul de aplicare este foarte frecventă (a fost raportată la mai mult de 1 din 10 persoane).

Inflamația la locul de aplicare de pe față sau scalp poate gravita în zona ochilor.

Dacă simptomele descrise mai sus se intensifică mai tarziu de la o săptămână de la sfârșitul tratamentului sau dacă apare puroi, se poate să aveți o infecție și trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cele mai frecvente reacții adverse când sunt tratate fața și scalpul:

Reacții adverse foarte frecvente în zona de tratament, pot afecta mai mult de 1 persoană din 10:

În zona de tratament:

- Straturile exterioare ale pielii se pot desprinde (eroziune)
- Bășici (vezicule, pustule)
- Decojire (exfoliere)
- Cruste
- Roșeață datorată dilatației vaselor mici de sânge (eritem)
- Durere (inclusiv arsură la locul de aplicare)

Cele mai frecvente reacții adverse când sunt tratate trunchiul și extremitățile:

Reacții adverse foarte frecvente în zona de tratament, pot afecta mai mult de 1 persoană din 10:

În zona de tratament:

- Straturile exterioare ale pielii se pot desprinde (eroziune)
- Bășici (vezicule, pustule)
- Decojire (exfoliere)
- Cruste
- Roșeață datorată dilatației vaselor mici de sânge (eritem)

Alte reacții adverse posibile când sunt tratate fața și scalpul:

Reacții adverse frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 10:

În zona de tratament:

- Mâncărime (prurit)
- Iritație

Alte reacții adverse:

- Umflare a zonei din jurul ochilor (edem periorbital)
- Umflare a (edem al) pleoapelor
- Durere de cap

Reacții adverse mai puțin frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 100:

În zona de tratament:

- Furnicături sau amorțeală (parestezie)
- Răni deschise (ulcer)
- Scurgere (secreție) de lichide
- Modificarea culorii pielii (modificări de pigmentare)

Alte reacții adverse:

- Durere la nivelul ochilor
- Leziuni sau iritații ale suprafeței ochiului (cornee, conjunctivă) în urma expunerii accidentale

Reacții adverse rare, pot afecta până la 1 persoană din 1000:

În zona de tratament:

- Cicatrici

Alte reacții adverse posibile când sunt tratate trunchiul și extremitățile:

Reacții adverse frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 10:

În zona de tratament:

- Mâncărime (prurit)
- Iritație
- Durere (inclusiv arsură la locul de aplicare)

Reacții adverse mai puțin frecvente, pot afecta până la 1 persoană din 100:

În zona de tratament:

- Furnicături sau amorțeli (parestezii)
- Răni deschise (ulcer)
- Modificarea culorii pielii (modificări de pigmentare)
- Căldură locală

Alte reacții adverse:

- Leziuni sau iritații ale suprafeței ochiului (cornee, conjunctivă) în urma expunerii accidentale

Reacții adverse rare, pot afecta până la 1 persoană din 1000:

În zona de tratament:

- Cicatrici

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament

5. Cum se păstrează Picato

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe tub după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C -8°C).

Numai pentru o singură utilizare. Nu reutilizați tubul după deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Picato

- Substanța activă este ingenol mebutat. Fiecare gram de gel conține ingenol mebutat 500 micrograme. Fiecare tub conține ingenol mebutat 235 micrograme în 0,47 g gel.
- Celelalte componente sunt alcool izopropilic, hidroxietilceluloză, acid citric monohidrat, citrat de sodiu, alcool benzilic, apă purificată

Cum arată Picato și conținutul ambalajului

Picato 500 micrograme/g este un gel limpede și incolor și fiecare cutie conține 2 tuburi cu 0,47 g gel fiecare

Deținătorul autorizației de punere pe piață

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12

Irlanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími:+354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel.: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicamentul nu mai este autorizat

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru ingenol mebutat, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere scopul tratamentului pentru keratoza actinică, care este prevenirea malignității cutanate, și luând în considerare numărul de cazuri de tumori cutanate raportate pentru ingenol mebutat în studiile clinice și după punerea pe piață, PRAC are motive serioase de îngrijorare cu privire la impactul riscului de tumori cutanate asupra raportului beneficiu risc al Picato. Opinia PRAC este că e necesară o revizuire amănunțită a impactului tuturor datelor disponibile referitoare la malignitățile cutanate, inclusiv rezultatele studiului LP0041-63, asupra raportului beneficiu risc al Picato. În plus, informațiile despre produs referitoare la utilizarea ingenol mebutat și riscul de malignitate cutanată, trebuie să fie modificate. PRAC a agreat, de asemenea, că este necesară o CDPDS pentru atenuarea acestui risc.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ingenol mebutat, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin ingenol mebutat este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Medicamentul nu mai este autorizat