

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Picato 150 mikrogramov/gram gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram gela vsebuje 150 µg ingenolmebutata (ingenoli mebutas). Vsaka tuba vsebuje 70 µg ingenolmebutata (ingenoli mebutas) v 0,47 g gela.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gel

Prozoren brezbarven gel

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Picato je indicirano za zdravljenje kože pri nehiperkeratotični, nehipertrofični aktinični keratozi pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Aktinična keratoza na obrazu in lasišču pri odraslih bolnikih

Eno tubo zdravila Picato 150 µg/g gel (ki vsebuje 70 µg ingenolmebutata) je treba enkrat dnevno nanesti na prizadeti predel in postopek ponavljati 3 zaporedne dni.

Optimalne učinke zdravljenja je mogoče oceniti približno 8 tednov po zdravljenju.

Če se pri kontrolnem pregledu po 8 tednih ugotovi nepopoln učinek ali če se lezije, ki so ob tem pregledu ozdravljene, ponovijo pri naslednjih kontrolnih pregledih, se lahko uporabi ponoven cikel zdravljenja z zdravilom Picato.

Pediatrična populacija

Zdravilo Picato ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.1).

Imunokompromitirani bolniki

Klinični podatki o zdravljenju pri imunokomprimiranih bolnikih niso na voljo, vendar ni pričakovati sistemskih tveganj, saj se ingenolmebutat ne absorbira sistemsko.

Način uporabe

Vsebina tube zadošča za zdravljenje površine 25 cm² (npr. 5 cm x 5 cm). Tuba je namenjena samo enkratni uporabi, zato jo po uporabi zavržite (glejte poglavje 6.6).

Gel iz tube iztisnite na konico prsta, ga enakomerno porazdelite po celotni površini prizadetega mesta in počakajte 15 minut, da se posuši. Vsebino ene tube lahko uporabite za zdravljenje enega mesta v velikosti 25 cm².

Samo za enkratno uporabo.

Za zdravljenje vratu:

Če je več kot polovica zdravljenega mesta na zgornjem delu vratu, je treba uporabiti gel Picato 150 µg/g v odmerku za obraz in lasišče. Če je več kot polovica zdravljenega mesta na spodnjem delu vratu, je treba uporabiti gel Picato 500 µg/g v odmerku za trup in okončine.

Če se zdravi mesto na obrazu, lasišču in drugem področju trupa ali okončin istočasno, je treba bolnikom svetovati, da uporabljajo zdravilo ustrezne jakosti. Paziti je treba, da se na obraz ali lasišče ne nanaša gela Picato z jakostjo 500 µg/g, ker to lahko privede do večje incidence lokalnih odzivov kože.

Bolnikom naročite, naj si po nanosu zdravila Picato in med lokalnimi nanosi, če je treba na dveh različnih mestih uporabiti različne jakosti gela, nemudoma umijejo roke z milom in vodo. Če se zdravi roke, je treba umiti samo prst, s katerim se je nanesel gel.

6 ur po nanosu zdravila Picato ne umivajte mesta zdravljenja in se ga ne dotikajte. Po preteku tega časa lahko zdravljenost mesto umijete z blagim milom in vodo.

Zdravila Picato ne nanašajte takoj po prhanju ali manj kot 2 uri pred spanjem.

Po nanosu zdravila Picato zdravljenega mesta ne pokrivajte z neprepustnimi povoji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izpostavljenost oči

Pri stiku z očmi lahko pride do kemično povzročene vnetja očesne veznice in opeklin roženice. Bolniki si morajo po nanosu gela in po vsakem stiku z zdravljenim predelom temeljito umiti roke, da preprečijo nenamerni prenos gela z rok ali zdravljenega predela v oči. Če pride do nenamerne izpostavitve, je treba oči nemudoma izprati z velikimi količinami vode in bolnik naj čim prej poišče zdravniško pomoč. Pričakovati je da se bodo v primeru nenamerne izpostavitve oči zdravilu Picato pojavile težave z očmi, kot so bolečina očesa, edem vek in periorbitalni edem (glejte poglavje 4.8).

Zaužitje

Zdravila Picato se ne sme zaužiti. Če pride do nenamerne zaužitja, naj bolnik spiže veliko vode in poišče zdravniško pomoč.

Splošno

Nanašanje gela Picato se ne priporoča, dokler koža, zdravljen s predhodnimi zdravili ali kirurško, ni zaceljena. Zdravila se ne sme nanašati na odprte rane ali dele kože s poškodovano kožno pregrado. Gela Picato se ne sme uporabljati v bližini oči, na notranjem predelu nosnic, na notranjem predelu ušes ali na ustnicah.

Lokalni odzivi kože

Pričakuje se, da se bodo po nanosu zdravila Picato na koži pojavili lokalni odzivi, kot so eritem, prhljaj/luščenje in nastajanje krast (glejte poglavje 4.8). Lokalizirani odzivi kože so prehodni in se običajno pojavijo v 1 dnevu od začetka zdravljenja, največjo intenzivnost pa dosežejo en teden po zaključku zdravljenja. Pri zdravljenju obraza in lasišča lokalizirani kožni odzivi običajno izzvenijo v 2 tednih od začetka zdravljenja, pri zdravljenju predelov na trupu in okončinah pa v 4 tednih. Učinka zdravljenja morda ne bo mogoče ustrezno oceniti, dokler se ne pozdravijo lokalni odzivi kože.

Izpostavljenost soncu

Izvedene so bile študije, ki so ocenile vpliv UV-sevanja na kožo po enkratni ali večkratni uporabi gela z ingenolmebutatom, 100 µg/g. Gel z ingenolmebutatom ni pokazal nobenega potenciala za draženje zaradi svetlobe ali za fotoalergijske učinke. Vendar pa se je treba zaradi narave bolezni izogibati čezmerni izpostavitvi sončni svetlobi (tudi porjavitvenim svetilkam in solarijem) ali izpostavitve čim bolj zmanjšati.

Keratoakantom, bazalnocelični karcinom, morbus Bowen, skvamozni karcinom

V kliničnem preskušanju po pridobitvi dovoljenja za promet in v obdobju trženja so poročali o pojavu keratoakantoma, bazalnoceličnega karcinoma, morbus Bowen, skvamoznega karcinoma na zdravljenem mestu, ki so nastali od nekaj tednov do nekaj mesecev po uporabi gela z ingenolmebutatom (glejte poglavje 5.1). Ingenolmebutat je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo malignega obolenja kože. Zdravstveni delavci morajo bolnikom svetovati, naj bodo pozorni na morebitne nove lezije, ki se pojavijo na zdravljenem mestu, in naj v primeru nastanka le-teh takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Obravnava aktinične keratoze

Pri lezijah, ki so klinično atipične za aktinično keratozo ali so sumljive za malignost, je treba opraviti biopsijo, za določitev primernega zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Menijo, da interakcije s sistemsko absorbiranimi zdravili niso verjetne, saj se zdravilo Picato ne absorbira sistemsko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi ingenolmebutata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale blago toksičnost za zarodek/plod (glejte poglavje 5.3). Tveganja za ljudi, ki prejemajo kožno zdravljenje z ingenolmebutatom, so malo verjetna, saj se zdravilo Picato ne absorbira sistemsko. Iz previdnostnih razlogov se je uporabi zdravila Picato med nosečnostjo bolje izogibati.

Dojenje

Učinkov na dojene novorojence/otroke se ne pričakuje, ker se zdravilo Picato ne absorbira sistemsko. Doječim materam je treba dati navodilo, da novorojenček/dojenček še 6 ur po nanosu zdravila Picato ne sme priti v telesni stik z zdravljenim mestom.

Plodnost

Študij plodnosti z ingenolmebutatom niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Picato nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so lokalni kožni odzivi, vključno z eritemom, prhljajem/luščenjem, krastami, otekanjem, vezikulacijo/pustulacijo in erozijo/ulceracijo na mestu uporabe gela z ingenolmebutatom; glejte preglednico 1 za izraze po MedDRA. Po nanosu gela z ingenolmebutatom se je pri večini bolnikov (> 95 %) pojavil en ali več lokalnih kožnih odzivov. Pri zdravljenju obraza in lasišča so poročali o okužbi na mestu nanosa.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V preglednici 1 so zajeti podatki izpostavitve 499 bolnikov z aktinično keratozo zdravilu Picato 150 µg/g ali 500 µg/g v štirih z vehiklom nadzorovanih študijah 3. faze, v katere sta bila skupaj vključena 1002 bolnika, in poročil iz obdobja trženja. Bolniki so enkrat dnevno prejeli lokalno zdravljenje (površine 25 cm²) z zdravilom Picato v koncentraciji 150 µg/g 3 zaporedne dni ali 500 µg/g 2 zaporedna dneva ali lokalno zdravljenje z vehiklom.

V spodnji preglednici so predstavljeni neželeni učinki v skladu z MedDRA, razvrščeni po organskih sistemih in anatomske umestitvi.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot:

zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100); redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih v skladu z MedDRA		
	Pogostnost	
Organski sistem	Obraz in lasišče	Trup in okončine
Infekcijske in parazitske bolezni		
pustule na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
okužba na mestu nanosa	pogosti	
Bolezni imunskega sistema		
preobčutljivost (vključno z angioedemom)	občasni	občasni
Bolezni živčevja		
glavobol	pogosti	
Očesne bolezni*		
edem veke	pogosti	
periorbitalni edem	pogosti	
kemično povzročeno vnetje očesne veznice, opekline roženice**	občasni	občasni
bolečina v očesu	občasni	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
erozija na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
vezikule na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
oteklina na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
luščenje kože na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
krasta na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
eritem na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti

bolečina na mestu nanosa***	zelo pogosti	pogosti
pruritus na mestu nanosa	pogosti	pogosti
draženje na mestu nanosa	pogosti	pogosti
izcedek na mestu nanosa	občasni	
parestezija na mestu nanosa	občasni	občasni
razjeda na mestu nanosa	občasni	občasni
pigmentacijske spremembe na mestu nanosa	občasni	občasni
občutek toplote na mestu nanosa		občasni
brazgotinjenje na mestu nanosa	redki	redki

*: Oteklina na mestu nanosa na obrazu ali lasišču se lahko razširi na predel oči

** : Nenamerna izpostavljenost oči: po začetku trženja zdravila so poročali o kemično povzročenem vnetju očesne veznice in opeklinah roženice v povezavi z nenamerno izpostavljenostjo oči (glejte poglavji 4.2 in 4.4 o preprečevanju izpostavljenosti oči)

***: Vključno s pekočim občutkom na mestu nanosa.

Opis izbranih neželenih učinkov

Lokalni kožni odzivi pri zdravljenju »obraza/lasišča« oziroma »trupa/okončin«, pri katerih je bila incidenca > 1-odstotna, so: eritem na mestu uporabe (94 % oz. 92 %), luščenje kože na mestu uporabe (85 % oz. 90 %), krasta na mestu uporabe (80 % oz. 74 %), oteklina na mestu uporabe (79 % oz. 64 %), vezikule na mestu uporabe (13 % oz. 20 %), pustule na mestu uporabe (43 % oz. 23 %) in erozija mesta uporabe (31 % oz. 25 %).

Incidenca hudih lokalnih odzivov na koži obraza in lasišča je bila 29-odstotna, na koži trupa in okončin pa 17-odstotna. Hudi lokalni odzivi na koži pri zdravljenju »obraza/lasišča« oziroma »trupa/okončin«, pri katerih je bila incidenca > 1-odstotna, so: eritem na mestu uporabe (24 % oz. 15 %), luščenje kože na mestu uporabe (9 % oz. 8 %), krasta na mestu uporabe (6 % oz. 4 %), oteklina mesta uporabe (5 % oz. 3 %) in pustule na mestu uporabe (5 % oz. 1 %).

Dolgotrajno sledenje

Spremljali so celokupno 198 bolnikov s popolno ozdravitvijo lezij na 57. dan (184 se jih je zdravilo z zdravilom Picato in 14 z vehiklom) še 12 mesecev. V drugi študiji so 329 bolnikov, ki so se najprej zdravili s krioterapijo obraza/lasišča, po 3 tednih randomizirali na 3-dnevno zdravljenje istega predela z zdravilom Picato 150 µg/g (n = 158) ali vehiklom (n = 150). 149 bolnikov v skupini z zdravilom Picato in 140 v skupini z vehiklom so spremljali 12 mesecev. V poznejši študiji so 450 bolnikov najprej zdravili z zdravilom Picato 150 µg/g, nato so 134 od teh bolnikov randomizirali na še en cikel zdravljenja z zdravilom Picato 150 µg/g. Bolnike so spremljali do 12 mesecev po prvem zdravljenju. Ti rezultati niso spremenili varnostnega profila zdravila Picato (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila Picato lahko povzroči povečano incidenco lokalnih odzivov kože. Obravnava prevelikega odmerjanja naj obsega zdravljenje kliničnih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji, drugi kemoterapevtiki, oznaka ATC: D06BX02.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja ingenolmebutata pri aktinični keratozi še ni popolnoma pojasnjen. Modeli *in vivo* ter *in vitro* so pokazali dvojni mehanizem delovanja za učinke ingenolmebutata: 1) povzročitev smrti celic v lokalni leziji in 2) pospeševanje vnetnega odziva, za katerega sta značilna lokalna tvorba vnetnih citokinov in kemokinov ter infiltracija imunokompetentnih celic.

Farmakodinamični učinki

Rezultati dveh kliničnih študij o bioloških učinkih ingenolmebutata so pokazali, da je topični nanos povzročil nastanek epidermalne nekroze in znaten vnetni odziv v pokožnici in zgornji usnjici zdravljenе kože, pri čemer je prevladovala infiltracija limfocitov T, nevtrofilcev in makrofagov. Nekroza usnjice je bila redko opažena.

Profili izražanja genov pri biopsiji kože na zdravljenih mestih kažejo na vnetne odzive in odzive na poškodovanje, ki se ujemajo s histološkimi ocenami.

Neinvazivni pregled zdravljenе kože z odbojno konfokalno mikroskopijo je pokazal, da so bile kožne spremembe, ki jih je povzročil ingenolmebutat, reverzibilne, saj je 57. dan po zdravljenju prišlo do skoraj popolne normalizacije vseh izmerjenih parametrov, kar potrjujejo tudi klinične ugotovitve in študije na živalih.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Picato 150 µg/g, ki se je 3 zaporedne dni uporabljalo na obrazu ali lasišču, so proučili v dveh dvojno slepih kliničnih študijah, nadzorovanih z vehiklom, ki sta vključili 547 odraslih bolnikov. Tudi učinkovitost in varnost zdravila Picato 500 µg/g, ki se je 2 zaporedna dneva uporabljalo na trupu ali okončinah, so proučili v dveh dvojno slepih kliničnih študijah, nadzorovanih z vehiklom, ki sta vključevali 458 odraslih bolnikov. Bolniki so nadaljevali študiji z 8-tedenskim spremljanjem, med katerim so bili klinično opazovani, in spremljani glede varnosti. Učinkovitost, izmerjena kot popolna in delna ozdravitev lezij, in mediano odstotno zmanjšanje sta bila ocenjena 57. dan (glejte preglednico 2).

Bolniki so imeli od 4 do 8 klinično tipičnih, vidnih, diskretnih, nehiperkeratotičnih, nehipertrofičnih lezij zaradi aktinične keratoze znotraj sklenjenega območja obraza ali lasišča ali trupa ali okončin, ki je merilo 25 cm². Vsak predviden dan odmerjanja so proučevali gel nanесли na celotno prizadeto mesto.

Odstotek bolnikov, ki se redno zdravili, je bil visok, pri čemer je 98 % bolnikov zaključilo študiji.

Vključeni bolniki so bili stari od 34 do 89 let (povprečna starost pri eni jakosti je bila 64, pri drugi pa 66 let), 94 % bolnikov pa je imelo tip kože I, II ali III po Fitzpatrickovi lestvici.

57. dan je bil odstotek popolne in delne ozdravitve lezij večji pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Picato, kot pri bolnikih, zdravljenih z gelom z vehiklom ($p < 0,001$). Mediano odstotno zmanjšanje lezij zaradi aktinične keratoze je bilo večje v skupini bolnikov, zdravljenih z ingenolmebutatom, kot v skupini, zdravljeni z vehiklom (glejte preglednico 2).

Preglednica 2 Delež oseb s popolno in delno ozdravitvijo lezij ter mediano odstotno zmanjšanje (%) lezij pri aktinični keratozi

	Obraz in lasišče		Trup in okončine	
	Zdravilo Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikel (n = 270)	Zdravilo Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikel (n = 232)

Stopnja popolne ozdravitve ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %
Stopnja delne ozdravitve ^b (≥ 75 %)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Mediano odstotno zmanjšanje (%) ^c	83 %	0 %	75 %	0 %

^a Stopnja popolne ozdravitve je bila opredeljena kot odstotek bolnikov brez (z nič) klinično vidnih lezij zaradi aktinične keratoze na zdravljenem mestu.

^b Stopnja delne ozdravitve je bila opredeljena kot odstotek bolnikov, pri katerih je bilo ozdravljenih vsaj 75 % izhodiščnih lezij zaradi aktinične keratoze.

^c Mediano odstotno zmanjšanje (%) lezij zaradi aktinične keratoze v primerjavi z izhodiščem.

^d $p < 0,001$; v primerjavi z vehiklom glede na logistično regresijo z zdravljenjem, študijo in anatomsko umestitvijo.

Raven učinkovitosti se je razlikovala med posameznimi anatomskimi lokacijami. Znotraj vsake anatomske lokacije so bile popolne in delne stopnje ozdravitve višje v skupini, zdravljeni z ingenolmebutatom, kot v skupini z vehiklom (glejte preglednici 3 in 4).

Preglednica 3 Število in odstotek (95-% IZ) oseb, ki so 57. dan dosegli popolno in delno stopnjo ozdravitve glede na anatomske lokacije na obrazu in lasišču

	Popolna ozdravitev		Delna ozdravitev (≥ 75 %)	
	Zdravilo Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikel (n = 270)	Zdravilo Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikel (n = 270)
Obraz	104/220 47 % (41–54 %)	9/220 4 % (2–8 %)	157/220 71 % (65–77 %)	18/220 8 % (5–13 %)
Lasišče	13/57 23 % (13–36 %)	1/50 2 % (0–11 %)	20/57 35 % (23–49 %)	2/50 4 % (1–14 %)

Preglednica 4 Število in odstotek (95-% IZ) preskušancev, ki so 57. dan dosegli popolno in delno stopnjo ozdravitve glede na anatomske lokacije na trupu in okončinah

	Popolna ozdravitev		Delna ozdravitev (≥ 75 %)	
	Zdravilo Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikel (n = 232)	Zdravilo Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikel (n = 232)
Roka	49/142 35 % (27–43 %)	7/149 5 % (2–9 %)	75/142 53 % (44–61 %)	11/149 7 % (4–13 %)
Hrbtni del dlani	10/54 19 % (9–31 %)	0/56 0 % (0–6 %)	16/54 30 % (18–44 %)	1/56 2 % (0–10 %)
Prsni koš	11/14 79 % (49–95 %)	2/11 18 % (2–52 %)	12/14 86 % (57–98 %)	2/11 18 % (2–52 %)
Drugo ^a	7/16 44 % (20–70 %)	2/16 13 % (2–38 %)	8/16 50 % (25–75 %)	2/16 13 % (2–38 %)

^a Drugo vključuje ramo, hrbet, nogo.

Varnost 3-dnevnega zdravljenja z zdravilom Picato 150 µg/g in 2-dnevnega zdravljenja z zdravilom Picato 500 µg/g so proučevali 57 dni, pri čemer je bilo ugotovljeno, da je večina poročanih neželenih učinkov in lokalnih reakcij na koži blage ali zmerne intenzivnosti ter, da so izzveneli brez posledic.

Pri izidih, o katerih so poročali bolniki, so opazili statistično pomembne razlike v korist bolnikov, zdravljenih z zdravilom Picato, v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni z gelom z vehiklom. Višje povprečne rezultate splošnega zadovoljstva bolnikov, ki nakazujejo na višjo stopnjo splošnega zadovoljstva, so glede na rezultate vprašalnika o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom (TSQM – Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) dosegali bolniki v skupini z ingenolmebutatom v primerjavi s skupino z vehiklom ($p < 0,001$).

Dolgoročna učinkovitost

Izvedene so bile tri prospektivne dolgotrajne opazovalne študije z 1-letnim sledenjem za ocenitev trajne učinkovitost na podlagi ponovnega nastanka lezij aktinične keratoze na zdravljenem mestu ter varnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom Picato. Ena od študij je vključevala bolnike, ki so bili 3 dni zdravljeni z zdravilom Picato 150 µg/g na obrazu ali lasišču, dve študiji pa sta vključevali bolnike, ki so bili 2 dneva zdravljeni z zdravilom Picato 500 µg/g na trupu ali okončinah. Samo bolniki, pri katerih se je pojavila popolna ozdravitev lezij na zdravljenem mestu ob koncu študij 3. faze (57. dan), so izpolnjevali pogoje za dolgoročno spremljanje. Bolnike so spremljali 12 mesecev vsake 3 mesece (glejte preglednico 5).

Preglednica 5 Stopnja ponovitve lezij aktinične keratoze		
	Zdravilo Picato 150 µg/g gel Obraz in lasišče (n = 108)	Zdravilo Picato 500 µg/g gel Trup in okončine (n = 76^c)
Stopnja ponovitve pri 12 mesecih ocena KM (95-odstotni IZ) ^a	53,9 % (44,6–63,7)	56,0 % (45,1–67,6)
Stopnja ponovitve lezij ^b 12 mesecev Povprečje (SO)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)

^a Stopnja ponovitve je ocena po Kaplan–Meier (KM), opravljena ob ciljnem datumu obiska za namene študije in izražena v odstotkih (95-odstotni interval zaupanja). Ponovitev je bila opredeljena kot vsaka lezija aktinične keratoze, zaznana na predhodno zdravljenem mestu, pri bolnikih, ki so 57. dan prejšnjih študij 3. faze dosegli popolno ozdravitev lezij.

^b Stopnja ponovitve na podlagi lezij je pri vsakem bolniku opredeljena kot razmerje med številom lezij aktinične keratoze v 12. mesecu in številom lezij ob *izhodišču* prejšnjih študij 3. faze.

^c 38 oseb je bilo predhodno zdravljenih v študiji 3. faze, nadzorovani z vehiklom, 38 oseb pa je bilo predhodno zdravljenih v nenadzorovani študiji 3. faze.

Tveganje za napredovanje v skvamozni karcinom

Ob koncu študije (57. dan) je bila stopnja skvamoznega karcinoma, o kateri so poročali na mestu zdravljenja, primerljiva s stopnjo pri bolnikih, zdravljenih z gelom z ingenolmebutatom (0,3 %, 3 od 1.165 bolnikov), in pri bolnikih, zdravljenih z vehiklom (0,3 %, 2 od 632 bolnikov) v kliničnih študijah za zdravljenje aktinične keratoze z gelom z ingenolmebutatom.

V treh prospektivnih, opazovalnih dolgotrajnih študijah z 1-letnim spremljanjem niso pri nobenem od bolnikov opazili skvamoznega karcinoma (0 od 184 bolnikov, predhodno zdravljenih z gelom z ingenolmebutatom).

Izkušnje z več kot enim ciklom zdravljenja

V dvojno slepi, z vehiklom nadzorovani študiji je 450 bolnikov s 4–8 aktiničnimi keratozami na predelu obraza in lasišča v velikosti 25 cm² prejelo do dva cikla zdravljenja z zdravilom Picato 150 µg/g. Bolniki, pri katerih s prvim ciklom zdravljenja po 8 tednih niso dosegli popolne ozdravitve vseh aktiničnih keratoz na zdravljenem predelu, so bili randomizirani na dodaten cikel zdravljenja z zdravilom Picato ali vehiklom. Bolnike, pri katerih so s prvim ciklom zdravljenja dosegli popolno ozdravitev, so ponovno pregledali v 26. in 44. tednu ter jih randomizirali na dodaten cikel zdravljenja, če se je na zdravljenem predelu bolezen ponovila. Pri vseh bolnikih so ocenili učinkovitost zdravljenja 8 tednov po randomizaciji. V prvem ciklu zdravljenja, ki je bil odprt, so dosegli 62-

odstotno stopnjo popolne ozdravitve (277/450). Rezultati randomiziranega in slepega drugega cikla zdravljenja so predstavljeni v preglednici 6.

Preglednica 6 Popolna ozdravitev^a zdravljenega predela 8 tednov po randomizaciji in v 12. mesecu				
	Neodzivnost zdravljenega predela^c		Ponovitev na zdravljenem predelu^d	
	Picato 150 µg/g gel (n = 92)	Vehikel (n = 49)	Picato 150 µg/g gel (n = 42)	Vehikel (n = 20)
8 tednov po randomizaciji	47 % (43) (p = 0,001 ^b)	18 % (9)	60 % (25) (p = 0,013 ^b)	25 % (5)
12. mesec	18 % (17) (p = 0,016 ^b)	4 % (2)	31 % (13) (p = 0,10 ^b)	15 % (3)

^a Stopnja popolne ozdravitve je opredeljena kot delež bolnikov brez (tj. z nič) klinično vidnih lezij zaradi aktinične keratoze na zdravljenem predelu.
^b Cochran-Mantel-Haenszelov test z gelom Picato 150 µg/g v primerjavi z vehiklom, prilagojen glede na anatomski predel (obraz ali lasišče) in državo.
^c Bolniki, pri katerih v prvem ciklu zdravljenja niso dosegli popolne ozdravitve vseh aktiničnih keratoz na zdravljenem predelu.
^d Bolniki, pri katerih so v prvem ciklu zdravljenja dosegli popolno ozdravitev, vendar so v 26. ali 44. tednu ugotovili ponovitev bolezni.

Aktinična keratoza obraza in lasišča, sekvenčno zdravljenje po krioterapiji

V študiji z dvema krakoma so 329 odraslih bolnikov z aktinično keratozo na obrazu in lasišču randomizirali na zdravljenje z gelom Picato 150 µg/g ali vehiklom 3 tedne po krioterapiji vseh vidnih lezij na zdravljenem predelu. Študija je vključevala bolnike s 4 do 8 klinično tipičnimi, vidnimi, ločenimi nehipertrofičnimi in nehiperkeratoznimi lezijami zaradi aktinične keratoze na neprekinjenem predelu v velikosti 25 cm².

Enajst tednov po izhodišču, kar ustreza 8 tednom po uporabi gela Picato ali vehikla, je bila stopnja popolne ozdravitve 61 % pri bolnikih, randomiziranih na gel Picato, in 49 % pri bolnikih, randomiziranih na vehikel. V 12. mesecu sta bili stopnji popolne ozdravitve v teh skupinah 31 % in 19 %. V skupini z zdravilom Picato se je število aktiničnih keratoz v 11. tednu zmanjšalo na 83 % in v 12. mesecu na 57 % ter v skupini z vehiklom v 11. tednu na 78 % in v 12. mesecu na 42 %. Povprečno število aktiničnih keratoz v skupini z zdravilom Picato je bilo 5,7 ob izhodišču, 0,8 v 11. tednu in 0,9 v 12. mesecu v primerjavi s 5,8, 1,0 in 1,2 v skupini z vehiklom na istih časovnih točkah. Varnostni rezultati, pridobljeni v tej študiji, so bili primerljivi z varnostnim profilom za gel Picato 150 µg/g pri samostojnem zdravljenju.

Izkušnje z zdravljenjem večjih predelov

V dvojno slepi, z vehiklom nadzorovani študiji za ocenitev sistemske izpostavljenosti so zdravilo Picato 500 µg/g iz 4 tub 2 zaporedna dneva nanašali na sklenjeno zdravljeno mesto velikosti 100 cm². Rezultati niso pokazali sistemske absorpcije. Zdravilo Picato 500 µg/g so bolniki pri nanosu na sklenjeno prizadeto mesto velikosti 100 cm² na trupu in okončinah dobro prenašali.

V dvojno slepi, z vehiklom nadzorovani študiji, so pri bolnikih z aktinično keratozo na trupu in okončinah preiskovano zdravilo, gel z ingenolmebutatom 600 µg/g, nanašali 2, 3 ali 4 dni na predel kože velikosti 250 cm². Preskušanje je vključevalo veliko skupino bolnikov s hujšimi poškodbami zaradi sonca. 12 od 163 oseb, zdravljenih s preiskovanim zdravilom ingenolmebutatom, je poročalo o 16 primerih tumorjev na koži, ki so se pojavili na zdravljenem mestu (1 skvamozni karcinom, 1 morbus Bowen in 14 keratoakantomov po centraliziranem patološkem pregledu), v primerjavi z 0 od 61 oseb v skupini, zdravljeni z vehiklom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Picato za vse podskupine pediatrične populacije z aktinično keratozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Starejša populacija

Od 1.165 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Picato v kliničnih študijah aktinične keratoze z gelom z ingenolmebutatom, je bilo 656 bolnikov (56 %) starih 65 let ali več, 241 bolnikov (21 %) pa je bilo starih 75 let ali več. Med mlajšimi in starejšimi bolniki niso opazili splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sistemskega farmakokinetičnega profila ingenolmebutata in njegovih presnovkov pri ljudeh niso opredelili zaradi odsotnosti merljivih ravni v polni krvi po kožnem nanosu.

Absorpcija

Pri nanosu zdravila Picato 500 µg/g enkrat dnevno v 2 zaporednih dneh iz 4 tub na mesto velikosti 100 cm² na hrbtni strani podlahti pri bolnikih z aktinično keratozo niso opazili sistemske absorpcije na meji zaznavnosti ali nad njo (0,1 ng/ml).

Rezultati študije *in vitro* so pokazali, da ingenolmebutat ne zavira in ne inducira izoform humanega citokroma P450.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinične varnostne študije so pokazale, da nanos gela z ingenolmebutatom na kožo bolniki dobro prenašajo in da je vsako draženje kože reverzibilno, tveganje za sistemsko toksičnost pa pri pogojih priporočene uporabe zanemarljivo.

Pri podganah ingenolmebutat ni vplival na razvoj ploda pri i.v. odmerkih do 5 µg/g/dan (30 µg/m²/dan). Pri kuncih ni bilo večjih nenormalnosti. Manjše nenormalnosti ali odstopanja so opazili pri plodih kunk, ki so dobivale odmerke 1 µg/kg/dan (12 µg/m²/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

izopropilni alkohol
hidroksietilceluloza
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
benzilni alkohol
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Odperte tube po prvem odprtju zavržite.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večplastne enoodmerne tube z notranjo plastjo iz polietilena velike gostote (HDPE) in aluminijasto pregradno membrano. Pokrovčki iz HDPE.

Zdravilo Picato 150 µg/g gel je pakirano v škatli s 3 tubami, od katerih vsaka vsebuje 0,47 g gela.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/796/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. november 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 13. julij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Picato 500 mikrogramov/gram gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram gela vsebuje 500 µg ingenolmebutata (ingenoli mebutas). Vsaka tuba vsebuje 235 µg ingenolmebutata (ingenoli mebutas) v 0,47 g gela.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gel

Prozoren brezbarven gel

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Picato je indicirano za zdravljenje kože pri nehiperkeratotični, nehipertrofični aktinični keratozi pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Aktinična keratoza na trupu in okončinah pri odraslih bolnikih

Eno tubo zdravila Picato 500 µg/g gel (ki vsebuje 235 µg ingenolmebutata) je treba enkrat dnevno nanesti na prizadeti predel in postopek ponavljati 2 zaporedna dneva.

Optimalne učinke zdravljenja je mogoče oceniti približno 8 tednov po zdravljenju.

Če se pri kontrolnem pregledu po 8 tednih ugotovi nepopoln učinek ali če se lezije, ki so ob tem pregledu ozdravljene, ponovijo pri naslednjih kontrolnih pregledih, se lahko uporabi ponoven cikel zdravljenja z zdravilom Picato.

Pediatrična populacija

Zdravilo Picato ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.1).

Imunokompromitirani bolniki

Klinični podatki o zdravljenju pri imunokomprimiranih bolnikih niso na voljo, vendar ni pričakovati sistemskih tveganj, saj se ingenolmebutat ne absorbira sistemsko.

Način uporabe

Vsebina tube zadošča za zdravljenje površine 25 cm² (npr. 5 cm x 5 cm). Tuba je namenjena samo enkratni uporabi, zato jo po uporabi zavržite (glejte poglavje 6.6).

Gel iz tube iztisnite na konico prsta, ga enakomerno porazdelite po celotni površini prizadetega mesta in počakajte 15 minut, da se posuši. Vsebino ene tube lahko uporabite za zdravljenje enega mesta v velikosti 25 cm².

Samo za enkratno uporabo.

Za zdravljenje vratu:

Če je več kot polovica zdravljenega mesta na zgornjem delu vratu, je treba uporabiti gel Picato 150 µg/g v odmerku za obraz in lasišče. Če je več kot polovica zdravljenega mesta na spodnjem delu vratu, je treba uporabiti gel Picato 500 µg/g v odmerku za trup in okončine.

Če se zdravi mesto na obrazu, lasišču in drugem področju trupa ali okončin istočasno, je treba bolnikom svetovati, da uporabljajo zdravilo ustrežne jakosti. Paziti je treba, da se na obraz ali lasišče ne nanaša gela Picato z jakostjo 500 µg/g, ker to lahko privede do večje incidence lokalnih odzivov kože.

Bolnikom naročite, naj si po nanosu zdravila Picato in med lokalnimi nanosi, če je treba na dveh različnih mestih uporabiti različne jakosti gela, nemudoma umijejo roke z milom in vodo. Če se zdravi roke, je treba umiti samo prst, s katerim se je nanesel gel.

6 ur po nanosu zdravila Picato ne umivajte mesta zdravljenja in se ga ne dotikajte. Po preteku tega časa lahko zdravljenost mesto umijete z blagim milom in vodo.

Zdravila Picato ne nanašajte takoj po prhanju ali manj kot 2 uri pred spanjem.

Po nanosu zdravila Picato zdravljenega mesta ne pokrivajte z neprepustnimi povoji.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izpostavljenost oči

Pri stiku z očmi lahko pride do kemično povzročene vnetja očesne veznice in opeklin roženice. Bolniki si morajo po nanosu gela in po vsakem stiku z zdravljenim predelom temeljito umiti roke, da preprečijo nenamerni prenos gela z rok ali zdravljenega predela v oči. Če pride do nenamerne izpostavitve, je treba oči nemudoma izprati z velikimi količinami vode in bolnik naj čim prej poišče zdravniško pomoč. Pričakovati je da se bodo v primeru nenamerne izpostavitve oči zdravilu Picato pojavile težave z očmi, kot so bolečina očesa, edem vek in periorbitalni edem (glejte poglavje 4.8).

Zaužitje

Zdravila Picato se ne sme zaužiti. Če pride do nenamerne zaužitja, naj bolnik spije veliko vode in poišče zdravniško pomoč.

Splošno

Nanašanje gela Picato se ne priporoča, dokler koža, zdravljenost s predhodnimi zdravili ali kirurško, ni zaceljena. Zdravila se ne sme nanašati na odprte rane ali dele kože s poškodovano kožno pregrado. Gela Picato se ne sme uporabljati v bližini oči, na notranjem predelu nosnic, na notranjem predelu ušes ali na ustnicah.

Lokalni odzivi kože

Pričakuje se, da se bodo po nanosu zdravila Picato na koži pojavili lokalni odzivi, kot so eritem, prhljaj/luščenje in nastajanje krast (glejte poglavje 4.8). Lokalizirani odzivi kože so prehodni in se običajno pojavijo v 1 dnevu od začetka zdravljenja, največjo intenzivnost pa dosežejo en teden po zaključku zdravljenja. Pri zdravljenju obraza in lasišča lokalizirani kožni odzivi običajno izzvenijo v 2 tednih od začetka zdravljenja, pri zdravljenju predelov na trupu in okončinah pa v 4 tednih. Učinka zdravljenja morda ne bo mogoče ustrezno oceniti, dokler se ne pozdravijo lokalni odzivi kože.

Izpostavljenost soncu

Izvedene so bile študije, ki so ocenile vpliv UV-sevanja na kožo po enkratni ali večkratni uporabi gela z ingenolmebutatom, 100 µg/g. Gel z ingenolmebutatom ni pokazal nobenega potenciala za draženje zaradi svetlobe ali za fotoalergijske učinke. Vendar pa se je treba zaradi narave bolezni izogibati čezmerni izpostavitvi sončni svetlobi (tudi porjavitvenim svetilkam in solarijem) ali izpostavitve čim bolj zmanjšati.

Keratoakantom, bazalnocelični karcinom, morbus Bowen, skvamozni karcinom

V kliničnem preskušanju po pridobitvi dovoljenja za promet in v obdobju trženja so poročali o pojavu keratoakantoma, bazalnoceličnega karcinoma, morbus Bowen, skvamoznega karcinoma na zdravljenem mestu, ki so nastali od nekaj tednov do nekaj mesecev po uporabi gela z ingenolmebutatom (glejte poglavje 5.1). Ingenolmebutat je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo malignega obolenja kože. Zdravstveni delavci morajo bolnikom svetovati, naj bodo pozorni na morebitne nove lezije, ki se pojavijo na zdravljenem mestu, in naj v primeru nastanka le-teh takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Obravnava aktinične keratoze

Pri lezijah, ki so klinično atipične za aktinično keratozo ali so sumljive za malignost, je treba opraviti biopsijo, za določitev primernega zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Menijo, da interakcije s sistemsko absorbiranimi zdravili niso verjetne, saj se zdravilo Picato ne absorbira sistemsko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi ingenolmebutata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale blago toksičnost za zarodek/plod (glejte poglavje 5.3). Tveganja za ljudi, ki prejemajo kožno zdravljenje z ingenolmebutatom, so malo verjetna, saj se zdravilo Picato ne absorbira sistemsko. Iz previdnostnih razlogov se je uporabi zdravila Picato med nosečnostjo bolje izogibati.

Dojenje

Učinkov na dojene novorojence/otroke se ne pričakuje, ker se zdravilo Picato ne absorbira sistemsko. Doječim materam je treba dati navodilo, da novorojenček/dojenček še 6 ur po nanosu zdravila Picato ne sme priti v telesni stik z zdravljenim mestom.

Plodnost

Študij plodnosti z ingenolmebutatom niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Picato nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so lokalni kožni odzivi, vključno z eritemom, prhljajem/luščenjem, krastami, otekanjem, vezikulacijo/pustulacijo in erozijo/ulceracijo na mestu uporabe gela z ingenolmebutatom; glejte preglednico 1 za izraze po MedDRA. Po nanosu gela z ingenolmebutatom se je pri večini bolnikov (> 95 %) pojavil en ali več lokalnih kožnih odzivov. Pri zdravljenju obraza in lasišča so poročali o okužbi na mestu nanosa.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V preglednici 1 so zajeti podatki izpostavitve 499 bolnikov z aktinično keratozo zdravilu Picato 150 µg/g ali 500 µg/g v štirih z vehiklom nadzorovanih študijah 3. faze, v katere sta bila skupaj vključena 1002 bolnika, in poročil iz obdobja trženja. Bolniki so enkrat dnevno prejeli lokalno zdravljenje (površine 25 cm²) z zdravilom Picato v koncentraciji 150 µg/g 3 zaporedne dni ali 500 µg/g 2 zaporedna dneva ali lokalno zdravljenje z vehiklom.

V spodnji preglednici so predstavljeni neželeni učinki v skladu z MedDRA, razvrščeni po organskih sistemih in anatomski umestitvi.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot:

zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100); redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih v skladu z MedDRA		
	Pogostnost	
Organski sistem	Obraz in lasišče	Trup in okončine
Infekcijske in parazitske bolezni		
pustule na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
okužba na mestu nanosa	pogosti	
Bolezni imunskega sistema		
preobčutljivost (vključno z angioedemom)	občasni	občasni
Bolezni živčevja		
glavobol	pogosti	
Očesne bolezni*		
edem veke	pogosti	
periorbitalni edem	pogosti	
kemično povzročeno vnetje očesne veznice, opekline roženice**	občasni	občasni
bolečina v očesu	občasni	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
erozija na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
vezikule na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
oteklina na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
luščenje kože na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
krasta na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti
eritem na mestu nanosa	zelo pogosti	zelo pogosti

bolečina na mestu nanosa***	zelo pogosti	pogosti
pruritus na mestu nanosa	pogosti	pogosti
draženje na mestu nanosa	pogosti	pogosti
izcedek na mestu nanosa	občasni	
parestezija na mestu nanosa	občasni	občasni
razjeda na mestu nanosa	občasni	občasni
pigmentacijske spremembe na mestu nanosa	občasni	občasni
občutek toplote na mestu nanosa		občasni
brazgotinjenje na mestu nanosa	redki	redki

*: Oteklina na mestu nanosa na obrazu ali lasišču se lahko razširi na predel oči

** : Nenamerna izpostavljenost oči: po začetku trženja zdravila so poročali o kemično povzročenem vnetju očesne veznice in opeklinah roženice v povezavi z nenamerno izpostavljenostjo oči (glejte poglavji 4.2 in 4.4 o preprečevanju izpostavljenosti oči)

***: Vključno s pekočim občutkom na mestu nanosa.

Opis izbranih neželenih učinkov

Lokalni kožni odzivi pri zdravljenju »obraza/lasišča« oziroma »trupa/okončin«, pri katerih je bila incidenca > 1-odstotna, so: eritem na mestu uporabe (94 % oz. 92 %), luščenje kože na mestu uporabe (85 % oz. 90 %), krasta na mestu uporabe (80 % oz. 74 %), oteklina na mestu uporabe (79 % oz. 64 %), vezikule na mestu uporabe (13 % oz. 20 %), pustule na mestu uporabe (43 % oz. 23 %) in erozija mesta uporabe (31 % oz. 25 %).

Incidenca hudih lokalnih odzivov na koži obraza in lasišča je bila 29-odstotna, na koži trupa in okončin pa 17-odstotna. Hudi lokalni odzivi na koži pri zdravljenju »obraza/lasišča« oziroma »trupa/okončin«, pri katerih je bila incidenca > 1-odstotna, so: eritem na mestu uporabe (24 % oz. 15 %), luščenje kože na mestu uporabe (9 % oz. 8 %), krasta na mestu uporabe (6 % oz. 4 %), oteklina mesta uporabe (5 % oz. 3 %) in pustule na mestu uporabe (5 % oz. 1 %).

Dolgotrajno sledenje

Spremljali so celokupno 198 bolnikov s popolno ozdravitvijo lezij na 57. dan (184 se jih je zdravilo z zdravilom Picato in 14 z vehiklom) še 12 mesecev. V drugi študiji so 329 bolnikov, ki so se najprej zdravili s krioterapijo obraza/lasišča, po 3 tednih randomizirali na 3-dnevno zdravljenje istega predela z zdravilom Picato 150 µg/g (n = 158) ali vehiklom (n = 150). 149 bolnikov v skupini z zdravilom Picato in 140 v skupini z vehiklom so spremljali 12 mesecev. V poznejši študiji so 450 bolnikov najprej zdravili z zdravilom Picato 150 µg/g, nato so 134 od teh bolnikov randomizirali na še en cikel zdravljenja z zdravilom Picato 150 µg/g. Bolnike so spremljali do 12 mesecev po prvem zdravljenju. Ti rezultati niso spremenili varnostnega profila zdravila Picato (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila Picato lahko povzroči povečano incidenco lokalnih odzivov kože. Obravnava prevelikega odmerjanja naj obsega zdravljenje kliničnih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antibiotiki in kemoterapevtiki za uporabo v dermatologiji, drugi kemoterapevtiki, oznaka ATC: D06BX02.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja ingenolmebutata pri aktinični keratozi še ni popolnoma pojasnjen. Modeli *in vivo* ter *in vitro* so pokazali dvojni mehanizem delovanja za učinke ingenolmebutata: 1) povzročitev smrti celic v lokalni leziji in 2) pospeševanje vnetnega odziva, za katerega sta značilna lokalna tvorba vnetnih citokinov in kemokinov ter infiltracija imunokompetentnih celic.

Farmakodinamični učinki

Rezultati dveh kliničnih študij o bioloških učinkih ingenolmebutata so pokazali, da je topični nanos povzročil nastanek epidermalne nekroze in znaten vnetni odziv v pokožnici in zgornji usnjici zdravljene kože, pri čemer je prevladovala infiltracija limfocitov T, nevtrofilcev in makrofagov. Nekroza usnjice je bila redko opažena.

Profili izražanja genov pri biopsiji kože na zdravljenih mestih kažejo na vnetne odzive in odzive na poškodovanje, ki se ujemajo s histološkimi ocenami.

Neinvazivni pregled zdravljene kože z odbojno konfokalno mikroskopijo je pokazal, da so bile kožne spremembe, ki jih je povzročil ingenolmebutat, reverzibilne, saj je 57. dan po zdravljenju prišlo do skoraj popolne normalizacije vseh izmerjenih parametrov, kar potrjuje tudi klinične ugotovitve in študije na živalih.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Picato 150 µg/g, ki se je 3 zaporedne dni uporabljalo na obrazu ali lasišču, so proučili v dveh dvojno slepih kliničnih študijah, nadzorovanih z vehiklom, ki sta vključili 547 odraslih bolnikov. Tudi učinkovitost in varnost zdravila Picato 500 µg/g, ki se je 2 zaporedna dneva uporabljalo na trupu ali okončinah, so proučili v dveh dvojno slepih kliničnih študijah, nadzorovanih z vehiklom, ki sta vključevali 458 odraslih bolnikov. Bolniki so nadaljevali študiji z 8-tedenskim spremljanjem, med katerim so bili klinično opazovani, in spremljani glede varnosti. Učinkovitost, izmerjena kot popolna in delna ozdravitev lezij, in mediano odstotno zmanjšanje sta bila ocenjena 57. dan (glejte preglednico 2).

Bolniki so imeli od 4 do 8 klinično tipičnih, vidnih, diskretnih, nehiperkeratotičnih, nehipertrofičnih lezij zaradi aktinične keratoze znotraj sklenjenega območja obraza ali lasišča ali trupa ali okončin, ki je merilo 25 cm². Vsak predviden dan odmerjanja so proučevali gel nanесли na celotno prizadeto mesto.

Odstotek bolnikov, ki se redno zdravili, je bil visok, pri čemer je 98 % bolnikov zaključilo študiji.

Vključeni bolniki so bili stari od 34 do 89 let (povprečna starost pri eni jakosti je bila 64, pri drugi pa 66 let), 94 % bolnikov pa je imelo tip kože I, II ali III po Fitzpatrickovi lestvici.

57. dan je bil odstotek popolne in delne ozdravitve lezij večji pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Picato, kot pri bolnikih, zdravljenih z gelom z vehiklom ($p < 0,001$). Mediano odstotno zmanjšanje lezij zaradi aktinične keratoze je bilo večje v skupini bolnikov, zdravljenih z ingenolmebutatom, kot v skupini, zdravljeni z vehiklom (glejte preglednico 2).

Preglednica 2 Delež oseb s popolno in delno ozdravitvijo lezij ter mediano odstotno zmanjšanje (%) lezij pri aktinični keratozi

	Obraz in lasišče		Trup in okončine	
	Zdravilo Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikel (n = 270)	Zdravilo Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikel (n = 232)
Stopnja popolne ozdravitve ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %
Stopnja delne ozdravitve ^b (≥ 75 %)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Mediano odstotno zmanjšanje (%) ^c	83 %	0 %	75 %	0 %

^a Stopnja popolne ozdravitve je bila opredeljena kot odstotek bolnikov brez (z nič) klinično vidnih lezij zaradi aktinične keratoze na zdravljenem mestu.

^b Stopnja delne ozdravitve je bila opredeljena kot odstotek bolnikov, pri katerih je bilo ozdravljenih vsaj 75 % izhodiščnih lezij zaradi aktinične keratoze.

^c Mediano odstotno zmanjšanje (%) lezij zaradi aktinične keratoze v primerjavi z izhodiščem.

^d p < 0,001; v primerjavi z vehiklom glede na logistično regresijo z zdravljenjem, študijo in anatomsko umestitvijo.

Raven učinkovitosti se je razlikovala med posameznimi anatomskimi lokacijami. Znotraj vsake anatomske lokacije so bile popolne in delne stopnje ozdravitve višje v skupini, zdravljeni z ingenolmebutatom, kot v skupini z vehiklom (glejte preglednici 3 in 4).

Preglednica 3 Število in odstotek (95-% IZ) oseb, ki so 57. dan dosegli popolno in delno stopnjo ozdravitve glede na anatomske lokacije na obrazu in lasišču

	Popolna ozdravitev		Delna ozdravitev (≥ 75 %)	
	Zdravilo Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikel (n = 270)	Zdravilo Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikel (n = 270)
Obraz	104/220 47 % (41–54 %)	9/220 4 % (2–8 %)	157/220 71 % (65–77 %)	18/220 8 % (5–13 %)
Lasišče	13/57 23 % (13–36 %)	1/50 2 % (0–11 %)	20/57 35 % (23–49 %)	2/50 4 % (1–14 %)

Preglednica 4 Število in odstotek (95-% IZ) preskušancev, ki so 57. dan dosegli popolno in delno stopnjo ozdravitve glede na anatomske lokacije na trupu in okončinah

	Popolna ozdravitev		Delna ozdravitev (≥ 75 %)	
	Zdravilo Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikel (n = 232)	Zdravilo Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikel (n = 232)
Roka	49/142 35 % (27–43 %)	7/149 5 % (2–9 %)	75/142 53 % (44–61 %)	11/149 7 % (4–13 %)
Hrbtni del dlani	10/54 19 % (9–31 %)	0/56 0 % (0–6 %)	16/54 30 % (18–44 %)	1/56 2 % (0–10 %)
Prsni koš	11/14 79 % (49–95 %)	2/11 18 % (2–52 %)	12/14 86 % (57–98 %)	2/11 18 % (2–52 %)
Drugo ^a	7/16 44 % (20–70 %)	2/16 13 % (2–38 %)	8/16 50 % (25–75 %)	2/16 13 % (2–38 %)

^aDrugo vključuje ramo, hrbet, nogo.

Varnost 3-dnevnega zdravljenja z zdravilom Picato 150 µg/g in 2-dnevnega zdravljenja z zdravilom Picato 500 µg/g so proučevali 57 dni, pri čemer je bilo ugotovljeno, da je večina poročanih neželenih učinkov in lokalnih reakcij na koži blage ali zmerne intenzivnosti ter, da so izzveneli brez posledic.

Pri izidih, o katerih so poročali bolniki, so opazili statistično pomembne razlike v korist bolnikov, zdravljenih z zdravilom Picato, v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni z gelom z vehiklom. Višje povprečne rezultate splošnega zadovoljstva bolnikov, ki nakazujejo na višjo stopnjo splošnega zadovoljstva, so glede na rezultate vprašalnika o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom (TSQM – Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) dosegali bolniki v skupini z ingenolmebutatom v primerjavi s skupino z vehiklom ($p < 0,001$).

Dolgoročna učinkovitost

Izvedene so bile tri prospektivne dolgotrajne opazovalne študije z 1-letnim sledenjem za ocenitev trajne učinkovitost na podlagi ponovnega nastanka lezij aktinične keratoze na zdravljenem mestu ter varnosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom Picato. Ena od študij je vključevala bolnike, ki so bili 3 dni zdravljeni z zdravilom Picato 150 µg/g na obrazu ali lasišču, dve študiji pa sta vključevali bolnike, ki so bili 2 dneva zdravljeni z zdravilom Picato 500 µg/g na trupu ali okončinah. Samo bolniki, pri katerih se je pojavila popolna ozdravitev lezij na zdravljenem mestu ob koncu študij 3. faze (57. dan), so izpolnjevali pogoje za dolgoročno spremljanje. Bolnike so spremljali 12 mesecev vsake 3 mesece (glejte preglednico 5).

Preglednica 5 Stopnja ponovitve lezij aktinične keratoze		
	Zdravilo Picato 150 µg/g gel Obraz in lasišče (n = 108)	Zdravilo Picato 500 µg/g gel Trup in okončine (n = 76^c)
Stopnja ponovitve pri 12 mesecih ocena KM (95-odstotni IZ) ^a	53,9 % (44,6–63,7)	56,0 % (45,1–67,6)
Stopnja ponovitve lezij ^b 12 mesecev Povprečje (SO)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)

^a Stopnja ponovitve je ocena po Kaplan–Meier (KM), opravljena ob ciljnem datumu obiska za namene študije in izražena v odstotkih (95-odstotni interval zaupanja). Ponovitev je bila opredeljena kot vsaka lezija aktinične keratoze, zaznana na predhodno zdravljenem mestu, pri bolnikih, ki so 57. dan prejšnjih študij 3. faze dosegli popolno ozdravitev lezij.

^b Stopnja ponovitve na podlagi lezij je pri vsakem bolniku opredeljena kot razmerje med številom lezij aktinične keratoze v 12 mesecu in številom lezij ob izhodišču prejšnjih študij 3. faze.

^c 38 oseb je bilo predhodno zdravljenih v študiji 3. faze, nadzorovani z vehiklom, 38 oseb pa je bilo predhodno zdravljenih v nenadzorovani študiji 3. faze.

Tveganje za napredovanje v skvamozni karcinom

Ob koncu študije (57. dan) je bila stopnja skvamoznega karcinoma, o kateri so poročali na mestu zdravljenja, primerljiva s stopnjo pri bolnikih, zdravljenih z gelom z ingenolmebutatom (0,3 %, 3 od 1.165 bolnikov), in pri bolnikih, zdravljenih z vehiklom (0,3 %, 2 od 632 bolnikov) v kliničnih študijah za zdravljenje aktinične keratoze z gelom z ingenolmebutatom.

V treh prospektivnih, opazovalnih dolgotrajnih študijah z 1-letnim spremljanjem niso pri nobenem od bolnikov opazili skvamoznega karcinoma (0 od 184 bolnikov, predhodno zdravljenih z gelom z ingenolmebutatom).

Izkušnje z več kot enim krogom zdravljenja

V dvojno slepi, z vehiklom nadzorovani študiji je 450 bolnikov s 4–8 aktiničnimi keratozami na predelu obraza in lasišča v velikosti 25 cm² prejelo do dva kroga zdravljenja z zdravilom Picato

150 µg/g. Bolniki, pri katerih s prvim krogom zdravljenja po 8 tednih niso dosegli popolne ozdravitve vseh aktiničnih keratoz na zdravljenem predelu, so bili randomizirani na dodaten krog zdravljenja z zdravilom Picato ali vehiklom. Bolnike, pri katerih so s prvim krogom zdravljenja dosegli popolno ozdravitev, so ponovno pregledali v 26. in 44. tednu ter jih randomizirali na dodaten krog zdravljenja, če se je na zdravljenem predelu bolezen ponovila. Pri vseh bolnikih so ocenili učinkovitost zdravljenja 8 tednov po randomizaciji. V prvem krogu zdravljenja, ki je bil odprt, so dosegli 62-odstotno stopnjo popolne ozdravitve (277/450). Rezultati randomiziranega in slepega drugega kroga zdravljenja so predstavljeni v preglednici 6.

Preglednica 6 Popolna ozdravitev^a zdravljenega predela 8 tednov po randomizaciji in v 12. mesecu				
	Neodzivnost zdravljenega predela^c		Ponovitev na zdravljenem predelu^d	
	Picato 150 µg/g gel (n = 92)	Vehikel (n = 49)	Picato 150 µg/g gel (n = 42)	Vehikel (n = 20)
8 tednov po randomizaciji	47 % (43) (p = 0,001 ^b)	18 % (9)	60 % (25) (p = 0,013 ^b)	25 % (5)
12. mesec	18 % (17) (p = 0,016 ^b)	4 % (2)	31 % (13) (p = 0,10 ^b)	15 % (3)

^a Stopnja popolne ozdravitve je opredeljena kot delež bolnikov brez (tj. z nič) klinično vidnih lezij zaradi aktinične keratoze na zdravljenem predelu.
^b Cochran-Mantel-Haenszelov test z gelom Picato 150 µg/g v primerjavi z vehiklom, prilagojen glede na anatomske predel (obraz ali lasišče) in državo.
^c Bolniki, pri katerih v prvem krogu zdravljenja niso dosegli popolne ozdravitve vseh aktiničnih keratoz na zdravljenem predelu.
^d Bolniki, pri katerih so v prvem krogu zdravljenja dosegli popolno ozdravitev, vendar so v 26. ali 44. tednu ugotovili ponovitev bolezni.

Aktinična keratoza obraza in lasišča, sequenčno zdravljenje po krioterapiji

V študiji z dvema krakoma so 329 odraslih bolnikov z aktinično keratozo na obrazu in lasišču randomizirali na zdravljenje z gelom Picato 150 µg/g ali vehiklom 3 tedne po krioterapiji vseh vidnih lezij na zdravljenem predelu. Študija je vključevala bolnike s 4 do 8 klinično tipičnimi, vidnimi, ločenimi nehipertrofičnimi in nehiperkeratoznimi lezijami zaradi aktinične keratoze na neprekinjenem predelu v velikosti 25 cm².

Enajst tednov po izhodišču, kar ustreza 8 tednom po uporabi gela Picato ali vehikla, je bila stopnja popolne ozdravitve 61 % pri bolnikih, randomiziranih na gel Picato, in 49 % pri bolnikih, randomiziranih na vehikel. V 12. mesecu sta bili stopnji popolne ozdravitve v teh skupinah 31 % in 19 %. V skupini z zdravilom Picato se je število aktiničnih keratoz v 11. tednu zmanjšalo na 83 % in v 12. mesecu na 57 % ter v skupini z vehiklom v 11. tednu na 78 % in v 12. mesecu na 42 %. Povprečno število aktiničnih keratoz v skupini z zdravilom Picato je bilo 5,7 ob izhodišču, 0,8 v 11. tednu in 0,9 v 12. mesecu v primerjavi s 5,8, 1,0 in 1,2 v skupini z vehiklom na istih časovnih točkah. Varnostni rezultati, pridobljeni v tej študiji, so bili primerljivi z varnostnim profilom za gel Picato 150 µg/g pri samostojnem zdravljenju.

Izkušnje z zdravljenjem večjih predelov

V dvojno slepi, z vehiklom nadzorovani študiji za ocenitev sistemske izpostavljenosti so zdravilo Picato 500 µg/g iz 4 tub 2 zaporedna dneva nanašali na sklenjeno zdravljeno mesto velikosti 100 cm². Rezultati niso pokazali sistemske absorpcije. Zdravilo Picato 500 µg/g so bolniki pri nanosu na sklenjeno prizadeto mesto velikosti 100 cm² na trupu in okončinah dobro prenašali.

V dvojno slepi, z vehiklom nadzorovani študiji, so pri bolnikih z aktinično keratozo na trupu in okončinah preiskovano zdravilo, gel z ingenolmebutatom 600 µg/g, nanašali 2, 3 ali 4 dni na predel kože velikosti 250 cm². Preskušanje je vključevalo veliko skupino bolnikov s hujšimi poškodbami zaradi sonca. 12 od 163 oseb, zdravljenih s preiskovanim zdravilom ingenolmebutatom, je poročalo o 16 primerih tumorjev na koži, ki so se pojavili na zdravljenem mestu (1 skvamozni karcinom, 1 morbus Bowen in 14 keratoakantomov po centraliziranem patološkem pregledu), v primerjavi z 0 od 61 oseb v skupini, zdravljeni z vehiklom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Picato za vse podskupine pediatrične populacije z aktinično keratozo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Starejša populacija

Od 1.165 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Picato v kliničnih študijah aktinične keratoze z gelom z ingenolmebutatom, je bilo 656 bolnikov (56 %) starih 65 let ali več, 241 bolnikov (21 %) pa je bilo starih 75 let ali več. Med mlajšimi in starejšimi bolniki niso opazili splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sistemskega farmakokinetičnega profila ingenolmebutata in njegovih presnovkov pri ljudeh niso opredelili zaradi odsotnosti merljivih ravni v polni krvi po kožnem nanosu.

Absorpcija

Pri nanosu zdravila Picato 500 µg/g enkrat dnevno v 2 zaporednih dneh iz 4 tub na mesto velikosti 100 cm² na hrbtni strani podlahti pri bolnikih z aktinično keratozo niso opazili sistemske absorpcije na meji zaznavnosti ali nad njo (0,1 ng/ml).

Rezultati študije *in vitro* so pokazali, da ingenolmebutat ne zavira in ne inducira izoform humanega citokroma P450.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinične varnostne študije so pokazale, da nanos gela z ingenolmebutatom na kožo bolniki dobro prenašajo in da je vsako draženje kože reverzibilno, tveganje za sistemsko toksičnost pa pri pogojih priporočene uporabe zanemarljivo.

Pri podganah ingenolmebutat ni vplival na razvoj ploda pri i.v. odmerkih do 5 µg/g/dan (30 µg/m²/dan). Pri kuncih ni bilo večjih nenormalnosti. Manjše nenormalnosti ali odstopanja so opazili pri plodih kunk, ki so dobivale odmerke 1 µg/kg/dan (12 µg/m²/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

izopropilni alkohol
hidroksietilceluloza
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
benzilni alkohol
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Odperte tube po prvem odprtju zavržite.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večplastne enoodmerne tube z notranjo plastjo iz polietilena velike gostote (HDPE) in aluminijasto pregradno membrano. Pokrovčki iz HDPE.

Zdravilo Picato 500 µg/g gel je pakirano v škatli z 2 tubama, od katerih vsaka vsebuje 0,47 g gela.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/796/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. november 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 13. julij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UCINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom: Za nadaljnjo preučitev incidence malignih obolenj kože na zdravljenem predelu, zlasti skvamoznega karcinoma, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti randomizirano, dvojno slepo preskušanje pri bolnikih, zdravljenih z ingenolmebutatom, v primerjavi s kontrolno skupino, zdravljeno z vehiklom, z vsaj 18-mesečnim spremljanjem, in predložiti rezultate preskušanja. Študija mora temeljiti na dogovorjenem protokolu.	
Končno poročilo študije je treba predložiti do:	31. decembra 2024

<p>Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom:</p> <p>Za preučitev stopnje malignih obolenj kože (skvamoznega karcinoma, morbus Bowen, bazalnoceličnega karcinoma, keratoakantoma, malignega melanoma) pri bolnikih z aktinično keratozo, zdravljenih z ingenolmebutatom, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti kohortno študijo, v kateri bo primerjal bolnike, zdravljene z ingenolmebutatom, in bolnike, izpostavljene drugim zdravilom za zdravljenje aktinične keratoze, ter predložiti rezultate študije.</p> <p>Končno poročilo študije je treba predložiti do:</p>	<p>31. decembra 2020</p>
---	------------------------------

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA S TUBAMI 150 mikrogramov/g GEL

1. IME ZDRAVILA

Picato 150 mikrogramov/g gel
ingenoli mebutas

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En gram gela vsebuje 150 mikrogramov ingenolmebutata. Vsaka tuba vsebuje 70 mikrogramov ingenolmebutata v 0,47 g gela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

izopropilni alkohol
hidroksietilceluloza
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
benzilni alkohol
prečiščena voda

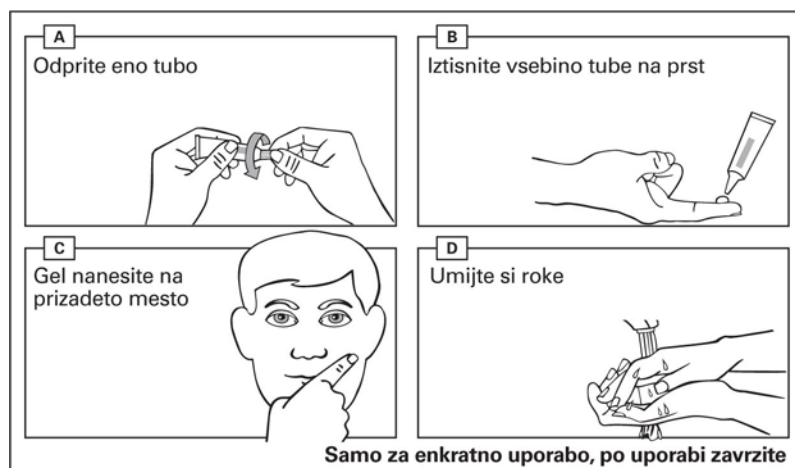
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

gel
3 tube

5. POSTOPEK IN POTEK UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Dermalna uporaba

Natisnjeno na notranji strani pokrovčka škatle:



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/796/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Picato 150 µg/g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA S TUBAMI 500 mikrogramov/g GEL****1. IME ZDRAVILA**

Picato 500 mikrogramov/g gel
ingenoli mebutas

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En gram gela vsebuje 500 mikrogramov ingenolmebutata. Vsaka tuba vsebuje 235 mikrogramov ingenolmebutata v 0,47 g gela.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

izopropilni alkohol
hidroksietilceluloza
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
benzilni alkohol
prečiščena voda

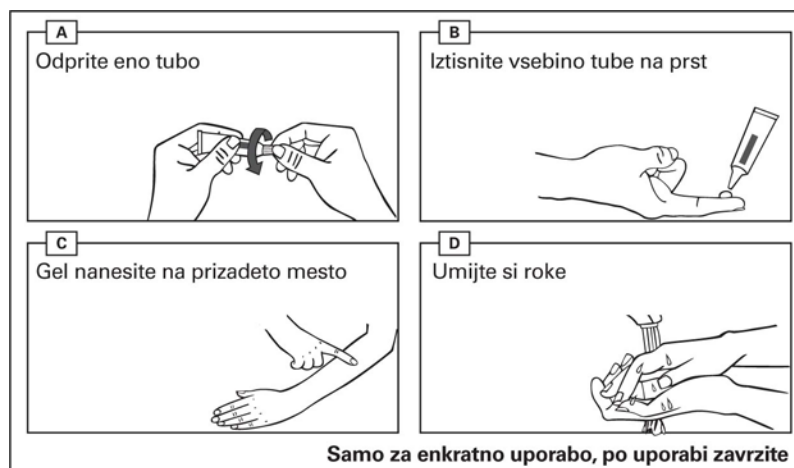
4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

gel
2 tubi

5. POSTOPEK IN POTA UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Dermalna uporaba

Natisnjeno na notranji strani pokrovčka škatle:



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/796/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Picato 500 µg/g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}

SN: {številka}

NN: {številka}

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

TUBA 150 µg/g GEL

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Picato 150 µg/g gel
ingenoli mebutas
dermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,47 g

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

TUBA 500 µg/g GEL

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Picato 500 µg/g gel
ingenoli mebutas
dermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,47 g

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Picato 150 mikrogramov/gram gel ingenolmebutat (ingenoli mebutas)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Picato in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Picato
3. Kako uporabljati zdravilo Picato
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Picato
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Picato in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Picato vsebuje učinkovino ingenolmebutat.

To zdravilo se uporablja za topično zdravljenje (na koži) aktinične keratoze, ki se imenuje tudi solarna keratoza, pri odraslih bolnikih. Aktinična keratoza so predeli grobe kože pri ljudeh, ki so bili v življenju čezmerno izpostavljeni sončnim žarkom. Zdravilo Picato 150 mikrogramov/gram gel se uporablja za zdravljenje aktinične keratoze na obrazu in lasišču.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Picato

Ne uporabljajte zdravila Picato

- če ste alergični na ingenolmebutat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Picato se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Pazite, da vam zdravilo Picato ne zaide v oči. Po nanašnju gela si temeljito umijte roke. Če se za tem dotaknete predela, na katerega ste nanесли gel, si znova umijte roke. Pazite, da ne prenesete gela z zdravljenega predela v oči. Če pride do nenamernega stika z očmi, gel odstranite z izpiranjem z velikimi količinami vode in čim prej poiščite zdravniško pomoč.
- Zdravila ne zaužijte. Ob nenamernem zaužitju pijte veliko vode in poiščite zdravniško pomoč.
- Preden uporabite to zdravilo, se prepričajte, da se je koža po morebitnih prejšnjih oblikah zdravljenja ali kirurških posegih zacelila. Ne nanašajte zdravila Picato na odprte rane ali poškodovano kožo.
- Tega zdravila ne našajte na notranje dele, v bližino oči, na notranjo stran nosnic, notranjost ušes ali na ustnice.

- Čim bolj se izogibajte sončni svetlobi (tudi svetilkam za sončenje in solarijem).
- Bodite pozorni na morebitne nove luskaste rdeče zaplate, odprte rane, dvignjene ali bradavičaste tvorbe na zdravljenem mestu. Če se pojavijo, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- To zdravilo je namenjeno zdravljenju enega mesta v velikosti 25 cm² za tri dni.
- Ne nanašajte več gela, kot vam je naročil zdravnik.
- Po zdravljenju s tem zdravilom lahko pričakujete lokalne kožne reakcije, kot sta rdečina in otekanje (glejte poglavje 4). Obrnite se na svojega zdravnika, če te lokalne kožne reakcije postanejo hude.

Otroci in mladostniki

Aktinična keratoza se ne pojavlja pri otrocih, zato tega zdravila ne smete uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Picato

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Če ste pred tem uporabljali zdravilo Picato ali druga podobna zdravila, to povejte svojemu zdravniku pred začetkom zdravljenja.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Izogibajte se uporabi zdravila Picato, če ste noseči. Če dojite, 6 ur po nanosu tega zdravila preprečite telesni stik dojenčka z mestom zdravljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo nima vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanje s stroji.

3. Kako uporabljati zdravilo Picato

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

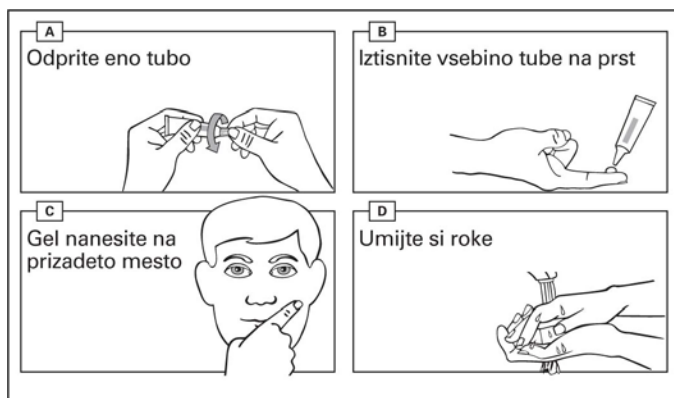
Če so vam predpisali dve različni jakosti gela za zdravljenje na dveh različnih mestih, morate poskrbeti, da boste uporabljali predpisano jakost na pravem mestu. Gela z jakostjo 500 mikrogramov/g ne nanašajte na obraz ali lasišče, saj lahko povzroči močan lokalni odziv kože.

- Za zdravljenje aktinične keratoze na obrazu in lasišču nanesite eno tubo zdravila Picato 150 mikrogramov/g gel (ki vsebuje 70 mikrogramov ingenolmebutata) enkrat na dan v 3 zaporednih dneh.

Navodilo za uporabo:

- Vsakič, ko uporabite zdravilo, odprite novo tubo. Pokrovček s tube odstranite tik pred uporabo.
- Gel iz ene tube iztisnite na konico prsta.
- Vsebino ene tube nanestite na eno površino velikosti 25 cm² (npr. 5 cm x 5 cm).
- Gel nežno vtrite v prizadeto mesto.
- Počakajte 15 minut, da se posuši. 6 ur po nanosu zdravila se ne dotikajte zdravljenega mesta, na katerega ste nanesli zdravilo.
- Po nanosu gela in med lokalnimi nanosi, če je treba na dveh različnih mestih uporabiti različne jakosti gela, si nemudoma umijte roke z milom in vodo.
- Tega zdravila ne nanašajte takoj po prhanju ali manj kot 2 uri pred spanjem.
- Predela, kamor ste nanesli gel, še vsaj 6 ur po nanosu ne umivajte.
- Najmanj 6 ur po nanosu gela se ne dotikajte zdravljenega mesta in ne dovolite, da bi se ga dotikale druge osebe ali živali.

- Zdravljenega mesta, na katerega ste nanесли to zdravilo, ne prekrivajte z obliži, neprepustnimi za zrak ali vodo.
- Polni učinek zdravila Picato je mogoče oceniti po približno 8 tednih zdravljenja.



Če uporabljate zdravilo Picato za zdravljenje vratu

Če je več kot polovica zdravljenega mesta na zgornjem delu vratu:

- uporabite gel Picato 150 mikrogramov/g (za obraz in lasišče)

Če je več kot polovica zdravljenega mesta na spodnjem delu vratu:

- uporabite gel Picato 500 mikrogramov/g (za trup in okončine)

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Picato, kot bi smeli

Umijte mesto z milom in vodo. Če doživite hudo kožno reakcijo, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Picato

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Picato, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če ob uporabi tega zdravila doživite alergijsko reakcijo, ki lahko zajema otekanje ustne votline, jezika ali grla. Ta neželeni učinek se pojavlja občasno.

Po uporabi tega zdravila obstaja verjetnost, da se na mestu nanosa pojavijo rdečina, luščenje ali kraste. Ti neželeni učinki se navadno pojavijo 1. dan po nanosu zdravila. Neželeni učinki se lahko slabšajo še 1 teden po prenehanju uporabe tega zdravila. Običajno se izboljšajo v 2 tednih po začetku zdravljenja.

Lahko se pojavijo okužbe kože na zdravljenem mestu (navedene kot pogost neželeni učinek pri zdravljenju obraza in lasišča, ki se lahko pojavi pri do 1 od 10 bolnikov).

Oteklina na mestu nanosa je zelo pogosta (o njej so poročali pri več kot 1 od 10 bolnikov). Oteklina na mestu nanosa na obrazu ali lasišču se lahko razširi na predel oči.

Če se zgoraj opisani simptomi okrepijo po preteku prvega tedna od prenehanja uporabe tega zdravila ali če iz mesta izteka gnoj, imate morda okužbo in morate obiskati svojega zdravnika ali farmacevta.

Najpogostejši neželeni učinki ob zdravljenju na obrazu in lasišču:

Zelo pogosti neželeni učinki na zdravljenem mestu se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- lahko se odlušči del vrhnje plasti kože (erozija)
- mehurji (vezikule in pustule)
- luščenje (eksfoliacija)
- kraste
- rdečina zaradi širjenja majhnih krvnih žil (eritem)
- bolečina (vključno s pekočim občutkom na mestu nanosa)

Najpogostejši neželeni učinki ob zdravljenju trupa in okončin:

Zelo pogosti neželeni učinki na zdravljenem mestu se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- zunanji sloji kože se lahko odluščijo (erozija)
- mehurji (vezikule, pustule)
- luščenje (eksfoliacija)
- kraste
- rdečina zaradi širitve majhnih krvnih žil (eritem)

Drugi možni neželeni učinki ob zdravljenju na obrazu in lasišču:

Pogosti neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- srbenje (pruritus)
- draženje

Drugi neželeni učinki:

- otekline v predelu okoli oči (periorbitalni edem)
- otekanje (edem) očesnih vek
- glavobol

Občasni neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- mravljinčenje ali odrevenelost (parestezija)
- odprte rane (razjede)
- izloček (sekrecija)
- sprememba barve kože (pigmentacijska sprememba)

Drugi neželeni učinki:

- bolečina v očesu
- poškodba ali draženje površine očesa (roženice, veznice) po nenamerni izpostavljenosti

Redki neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- brazgotinjenje

Drugi možni neželeni učinki ob zdravljenju trupa in okončin:

Pogosti neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- srbečica (pruritus)
- draženje

- bolečina (vključno s pekočim občutkom na mestu nanosa)

Občasni neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov:

Na zdravljemem mestu:

- mravljinčenje ali otrplost (parestezije)
- odprte rane (razjede)
- sprememba barve kože (pigmentacijska sprememba)
- občutek toplote

Drugi neželeni učinki:

- poškodba ali draženje površine očesa (roženice, veznice) po nenamerni izpostavljenosti

Redki neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov:

Na zdravljemem mestu:

- brazgotinjenje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Picato

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in tubi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Samo za enkratno uporabo. Odprtih tub ne uporabite ponovno.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Picato

- Učinkovina je ingenolmebutat. En gram gela vsebuje 150 mikrogramov ingenolmebutata. Vsaka tuba vsebuje 70 mikrogramov ingenolmebutata v 0,47 g gela.
- Druge sestavine zdravila so izopropilni alkohol, hidroksietilceluloza, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, benzilni alkohol, prečiščena voda.

Izgled zdravila Picato in vsebina pakiranja

Picato 150 mikrogramov/gram gel je prozoren in brezbarven. Ena škatla vsebuje 3 tube z 0,47 g gela.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Picato 500 mikrogramov/gram gel ingenolmebutat (ingenoli mebutas)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Picato in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Picato
3. Kako uporabljati zdravilo Picato
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Picato
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Picato in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Picato vsebuje učinkovino ingenolmebutat.

To zdravilo se uporablja za topično zdravljenje (na koži) aktinične keratoze, ki se imenuje tudi solarna keratoza, pri odraslih bolnikih. Aktinična keratoza so predeli grobe kože pri ljudeh, ki so bili v življenju čezmerno izpostavljeni sončnim žarkom. Zdravilo Picato 500 mikrogramov/gram gel se uporablja za zdravljenje aktinične keratoze na telesu po rokah in nogah.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Picato

Ne uporabljajte zdravila Picato

- če ste alergični na ingenolmebutat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Picato se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Pazite, da vam zdravilo Picato ne zaide v oči. Po nanašnju gela si temeljito umijte roke. Če se za tem dotaknete predela, na katerega ste nanесли gel, si znova umijte roke. Pazite, da ne prenesete gela z zdravljenega predela v oči. Če pride do nenamernega stika z očmi, gel odstranite z izpiranjem z velikimi količinami vode in čim prej poiščite zdravniško pomoč.
- Zdravila ne zaužijte. Ob nenamernem zaužitju pijte veliko vode in poiščite zdravniško pomoč.
- Preden uporabite to zdravilo, se prepričajte, da se je koža po morebitnih prejšnjih oblikah zdravljenja ali kirurških posegih zacelila. Ne nanašajte zdravila Picato na odprte rane ali poškodovano kožo.
- Tega zdravila ne našajte na notranje dele, v bližino oči, na notranjo stran nosnic, notranjost ušes ali na ustnice.

- Čim bolj se izogibajte sončni svetlobi (tudi svetilkam za sončenje in solarijem).
- Bodite pozorni na morebitne nove luskaste rdeče zaplate, odprte rane, dvignjene ali bradavičaste tvorbe na zdravljenem mestu. Če se pojavijo, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- To zdravilo je namenjeno zdravljenju enega mesta v velikosti 25 cm² za dva dni.
- Ne nanašajte več gela, kot vam je naročil zdravnik.
- Po zdravljenju s tem zdravilom lahko pričakujete lokalne kožne reakcije, kot sta rdečina in otekanje (glejte poglavje 4). Obrnite se na svojega zdravnika, če te lokalne kožne reakcije postanejo hude.

Otroci in mladostniki

Aktinična keratoza se ne pojavlja pri otrocih, zato tega zdravila ne smete uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Picato

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Če ste pred tem uporabljali zdravilo Picato ali druga podobna zdravila, to povejte svojemu zdravniku pred začetkom zdravljenja.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Izogibajte se uporabi zdravila Picato, če ste noseči. Če dojite, 6 ur po nanosu tega zdravila preprečite telesni stik dojenčka z mestom zdravljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo nima vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanje s stroji.

3. Kako uporabljati zdravilo Picato

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

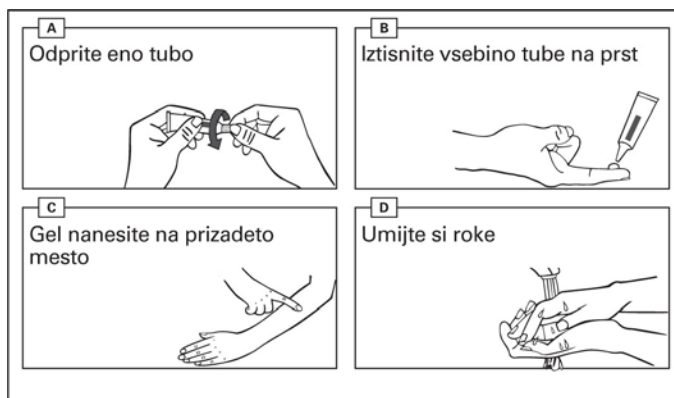
Če so vam predpisali dve različni jakosti gela za zdravljenje na dveh različnih mestih, morate poskrbeti, da boste uporabljali predpisano jakost na pravem mestu. Gela z jakostjo 500 mikrogramov/g ne nanašajte na obraz ali lasišče, saj lahko povzroči močan lokalni odziv kože.

- Za zdravljenje aktinične keratoze na telesu, rokah in nogah nanesite eno tubo zdravila Picato 500 mikrogramov/g gel (ki vsebuje 235 mikrogramov ingenolmebutata) enkrat na dan v 2 zaporednih dneh.

Navodilo za uporabo:

- Vsakič, ko uporabite zdravilo, odprite novo tubo. Pokrovček s tube odstranite tik pred uporabo.
- Gel iz ene tube iztisnite na konico prsta.
- Vsebino ene tube nanestite na eno površino velikosti 25 cm² (npr. 5 cm x 5 cm).
- Gel nežno vtrite v prizadeto mesto.
- Počakajte 15 minut, da se posuši. 6 ur po nanosu zdravila se ne dotikajte zdravljenega mesta, na katerega ste nanesli zdravilo.
- Po nanosu gela in med lokalnimi nanosi, če je treba na dveh različnih mestih uporabiti različne jakosti gela, si nemudoma umijte roke z milom in vodo. Če izvajate zdravljenje na rokah, umijte samo blazinico prsta, s katerim ste nanašali gel.
- Tega zdravila ne nanašajte takoj po prhanju ali manj kot 2 uri pred spanjem.
- Predela, kamor ste nanesli gel, še vsaj 6 ur po nanosu ne umivajte.
- Najmanj 6 ur po nanosu gela se ne dotikajte zdravljenega mesta in ne dovolite, da bi se ga dotikale druge osebe ali živali.

- Zdravljenega mesta, na katerega ste nanesli to zdravilo, ne prekrivajte z obliži, neprepustnimi za zrak ali vodo.
- Polni učinek zdravila Picato je mogoče oceniti po približno 8 tednih zdravljenja.



Če uporabljate zdravilo Picato za zdravljenje vratu

Če je več kot polovica zdravljenega mesta na *zgornjem* delu vratu:

- uporabite gel Picato 150 mikrogramov/g (za obraz in lasišče)

Če je več kot polovica zdravljenega mesta na *spodnjem* delu vratu:

- uporabite gel Picato 500 mikrogramov/g (za trup in okončine)

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Picato, kot bi smeli

Umijte mesto z milom in vodo. Če doživite hudo kožno reakcijo, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Picato

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Picato, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če ob uporabi tega zdravila doživite alergijsko reakcijo, ki lahko zajema otekanje ustne votline, jezika ali grla. Ta neželeni učinek se pojavlja občasno.

Po uporabi tega zdravila obstaja verjetnost, da se na mestu nanosa pojavijo rdečina, luščenje ali kraste. Ti neželeni učinki se navadno pojavijo 1. dan po nanosu zdravila. Neželeni učinki se lahko slabšajo še 1 teden po prenehanju uporabe tega zdravila. Običajno se izboljšajo v 4 tednih po začetku zdravljenja.

Lahko se pojavijo okužbe kože na zdravljenem mestu (navedene kot pogost neželeni učinek pri zdravljenju obraza in lasišča, ki se lahko pojavi pri do 1 od 10 bolnikov).

Oteklina na mestu nanosa je zelo pogosta (o njej so poročali pri več kot 1 od 10 bolnikov). Oteklina na mestu nanosa na obrazu ali lasišču se lahko razširi na predel oči.

Če se zgoraj opisani simptomi okrepijo po preteku prvega tedna od prenehanja uporabe tega zdravila ali če iz mesta izteka gnoj, imate morda okužbo in morate obiskati svojega zdravnika ali farmacevta.

Najpogostejši neželeni učinki ob zdravljenju na obrazu in lasišču:

Zelo pogosti neželeni učinki na zdravljenem mestu se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- lahko se odlušči del vrhnje plasti kože (erozija)
- mehurji (vezikule in pustule)
- luščenje (eksfoliacija)
- kraste
- rdečina zaradi širjenja majhnih krvnih žil (eritem)
- bolečina (vključno s pekočim občutkom na mestu nanosa)

Najpogostejši neželeni učinki ob zdravljenju trupa in okončin:

Zelo pogosti neželeni učinki na zdravljenem mestu se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- zunanji sloji kože se lahko odluščijo (erozija)
- mehurji (vezikule, pustule)
- luščenje (eksfoliacija)
- kraste
- rdečina zaradi širitve majhnih krvnih žil (eritem)

Drugi možni neželeni učinki ob zdravljenju na obrazu in lasišču:

Pogosti neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- srbenje (pruritus)
- draženje

Drugi neželeni učinki:

- otekline v predelu okoli oči (periorbitalni edem)
- otekanje (edem) očesnih vek
- glavobol

Občasni neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- mravljinčenje ali odrevenelost (parestezija)
- odprte rane (razjede)
- izloček (sekrecija)
- sprememba barve kože (pigmentacijska sprememba)

Drugi neželeni učinki:

- bolečina v očesu
- poškodba ali draženje površine očesa (roženice, veznice) po nenamerni izpostavljenosti

Redki neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- brazgotinjenje

Drugi možni neželeni učinki ob zdravljenju trupa in okončin:

Pogosti neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- srbečica (pruritus)
- draženje

- bolečina (vključno s pekočim občutkom na mestu nanosa)

Občasni neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- mravljinčenje ali otrplost (parestezije)
- odprte rane (razjede)
- sprememba barve kože (pigmentacijska sprememba)
- občutek toplote

Drugi neželeni učinki:

- poškodba ali draženje površine očesa (roženice, veznice) po nenamerni izpostavljenosti

Redki neželeni učinki se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov:

Na zdravljenem mestu:

- brazgotinjenje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Picato

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in tubi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Samo za enkratno uporabo. Odprtih tub ne uporabite ponovno.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Picato

- Učinkovina je ingenolmebutat. En gram gela vsebuje 500 mikrogramov ingenolmebutata. Vsaka tuba vsebuje 235 mikrogramov ingenolmebutata v 0,47 g gela.
- Druge sestavine zdravila so izopropilni alkohol, hidroksietilceluloza, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, benzilni alkohol, prečiščena voda.

Izgled zdravila Picato in vsebina pakiranja

Picato 500 mikrogramov/gram gel je prozoren in brezbarven. Ena škatla vsebuje 2 tubi z 0,47 g gela.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENI) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ingenolmebutat je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na namen zdravljenja aktinične keratoze, tj. preprečevanje malignega obolenja kože, in z upoštevanjem števila primerov tumorjev na koži, o katerih so poročali pri ingenolmebutatu v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja, ima odbor PRAC resne pomisleke glede vpliva tveganja za tumorje na koži na razmerje med koristjo in tveganjem zdravila Picato. Odbor PRAC meni, da je potreben temeljit pregled vpliva vseh razpoložljivih podatkov, povezanih z malignimi obolenji kože, vključno z rezultati študije LP0041-63, na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Picato. Poleg tega je treba spremeniti informacije o zdravilu v zvezi z uporabo ingenolmebutata in tveganjem za maligno obolenje kože. Odbor PRAC se je strinjal tudi, da je za zmanjšanje tveganja potrebno neposredno obvestilo za zdravstvene delavce.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ingenolmebutat odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) ingenolmebutat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet