ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Picato 150 microgrammi/grammo gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di gel contiene 150 µg di ingenolo mebutato. Ogni tubetto contiene 70 µg di ingenolo mebutato in 0,47 g di gel.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.
Gel trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Picato è indicato per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica, negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Cheratosi attinica sul viso e cuoio capelluto negli adulti
Un tubetto di Picato 150 µg/g gel (contenente 70 µg di ingenolo mebutato) deve essere applicato una volta al giorno sull'area interessata per 3 giorni consecutivi.

L'effetto terapeutico ottimale può essere valutato circa 8 settimane dopo il trattamento.

Un ciclo di trattamento ripetuto con Picato può essere somministrato se si riscontra una risposta incompleta all'esame di follow-up dopo 8 settimane o se le lesioni che risultano guarite a questo esame recidivano in esami successivi.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Picato nella popolazione pediatrica.

Popolazione anziana
Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti immunocompromessi
I dati clinici sul trattamento in pazienti immunocompromessi non sono disponibili, ma non sono attesi rischi sistemici poiché l'ingenolo mebutato non viene assorbito sistemicamente.

Modo di somministrazione

Il contenuto di un tubetto copre un'area di 25 cm^2 (ad es. 5 cm x 5 cm). Il tubetto è esclusivamente monouso e deve essere gettato dopo l'uso (vedere paragrafo 6.6).

Spremere il tubetto facendo fuoriuscire il gel sulla punta di un dito e distribuire il gel stesso in modo uniforme sull'intera area da trattare, lasciandolo asciugare per 15 minuti. Il contenuto di un tubetto deve essere utilizzato per una superficie di trattamento di 25 cm^2.
Esclusivamente monouso.

Per il trattamento del collo:
se più di metà dell'area di trattamento è situata nella parte superiore del collo, Picato 150 µg/g gel deve essere utilizzato seguendo la posologia per il viso e il cuoio capelluto. Se più di metà dell'area di trattamento è situata nella parte inferiore del collo, Picato 500 µg/g deve essere utilizzato seguendo la posologia per il tronco e le estremità.

Se un'area del viso o del cuoio capelluto e un'altra area del tronco o delle estremità sono trattate simultaneamente, deve essere raccomandato ai pazienti di assicurarsi di usare i dosaggi appropriati. È necessario porre attenzione a non applicare Picato 500 µg/g gel sul viso o sul cuoio capelluto poichè questo potrebbe portare ad una maggiore incidenza delle risposte cutaee locali.

I pazienti devono essere avvertiti di lavare sempre le mani con acqua e sapone immediatamente dopo l'applicazione di Picato e tra le applicazioni topiche se due aree diverse richiedono dosaggi differenti. Nel caso in cui debbano essere trattate le mani, lavare solo la punta del dito usato per l'applicazione del gel.
Evitare di lavare e toccare l'area trattata per un periodo di 6 ore dopo l'applicazione di Picato. Dopo quest'arco di tempo, l'area di trattamento può essere lavata usando acqua e un sapone delicato.

Picato non deve essere applicato immediatamente dopo aver fatto la doccia o meno di 2 ore prima di andare a letto.

L'area trattata non deve essere coperta con bendaggi occlusivi dopo l'applicazione di Picato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Esposizione degli occhi
Il contatto con gli occhi può causare congiuntivite chimica e ustioni corneali. I pazienti devono lavarsi accuratamente le mani dopo l'applicazione del gel e dopo ogni contatto con la zona trattata, per evitare il trasferimento involontario del gel agli occhi. In caso di esposizione accidentale, gli occhi devono essere immediatamente sciacquati con abbondante acqua ed il paziente deve richiedere un controllo medico il prima possibile. L'insorgenza di patologie dell'occhio come dolore, edema delle palpebre ed edema periorbitale dovrebbe essere attesa dopo l'esposizione accidentale dell'occhio a Picato (vedere paragrafo 4.8).

Ingestione
Picato non deve essere ingerito. In caso di ingestione accidentale, il paziente deve bere molta acqua e consultare un medico.

Generali
Si raccomanda di non somministrare Picato prima che la cute sia guarita da precedenti trattamenti con qualsiasi altro medicinale o trattamento chirurgico. Picato non deve essere applicato su ferite aperte o su pelle danneggiata dove la barriera cutanea è compromessa.

Picato non deve essere utilizzato in prossimità degli occhi, all'interno delle narici, all'interno delle orecchie o sulle labbra.

Risposte cutanee locali
La manifestazione di risposte cutanee locali, quali eritema, sfaldamento/desquamazione e formazione di croste dovrebbe essere attesa dopo l'applicazione cutanea di Picato (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni cutanee localizzate sono transitorie e si manifestano tipicamente entro 1 giorno dall'inizio del trattamento, crescendo in intensità fino ad 1 settimana dopo il completamento del trattamento. Le reazioni cutanee localizzate si risolvono generalmente entro 2 settimane dall'inizio del trattamento, quando vengono trattate le aree del viso e del cuoio capelluto, mentre si risolvono entro 4 settimane dall'inizio del trattamento quando vengono trattate le aree del tronco e delle estremità. Potrebbe non essere possibile effettuare un'adeguata valutazione dell'effetto del trattamento prima della risoluzione delle reazioni cutanee locali.

Esposizione solare
Sono stati condotti studi per valutare gli effetti delle radiazioni UV sulla pelle dopo applicazioni singole e multiple di ingenolo mebutato gel, 100 µg/g. Il gel a base di ingenolo mebutato non ha mostrato alcun potenziale di foto-irritazione o effetti foto-allergici. Tuttavia, in considerazione della natura della malattia, si deve evitare o ridurre al minimo l'eccessiva esposizione alla luce solare (comprese lampade solari e lettini abbronzanti).

Cheratoacantoma, carcinoma basocellulare, malattia di Bowen, carcinoma a cellule squamose.
In uno studio clinico successivo all'immissione in commercio, è stata osservata insorgenza di cheratoacantomi, carcinoma basocellulare, malattia di Bowen, carcinoma a cellule squamose all'interno dell'area di trattamento con un tempo di insorgenza che varia da settimane a mesi a seguito dell'uso di ingenolo mebutato gel (vedere paragrafo 5.1). Ingenolo mebutato deve essere usato con cautela in pazienti con un'anamnesi di tumore cutaneo. Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di vigilare su ogni lesione che si sviluppa nell'area di trattamento e di consultare immediatamente il medico se dovesse insorgere qualsiasi tipo di lesione.

Gestione della cheratosi attinica
Lesioni clinicamente atipiche per cheratosi attinica o sospette di malignità devono essere analizzate con una biopsia per determinare il trattamento appropriato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Le interazioni con medicinali ad assorbimento sistemico sono considerate improbabili, in quanto Picato non viene assorbito per via sistemica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono dati relativi all'uso di ingenolo mebutato nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una lieve tossicità embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). I rischi sull'essere umano in seguito a trattamento cutaneo con ingenolo mebutato sono considerati improbabili, poiché Picato non viene assorbito a livello sistemico. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Picato durante la gravidanza.

Allattamento
Non si ritiene che Picato possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che Picato non viene assorbito per via sistemica. La donna che allatta deve essere avvertita che il contatto fisico tra il neonato/lattante e l'area trattata deve essere evitato per un periodo di 6 ore dopo l'applicazione di Picato.

Fertilità
Non sono stati effettuati studi di fertilità con ingenolo mebutato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Picato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono reazioni cutanee locali, comprendenti eritema, sfaldamento/desquamazione, formazione di croste, gonfiore, formazione di vescicole/pustole ed erosioni/ulcerazioni nella sede di applicazione di ingenolo mebutato gel, vedere Tabella 1 per la terminologia secondo MedDRA. In seguito all'applicazione di ingenolo mebutato, la maggior parte dei pazienti (>95%) ha manifestato una o più reazioni cutanee locali. È stata segnalata infezione nella sede di applicazione nel trattare il viso e il cuoio capelluto.

Tabella delle reazioni avverse
La Tabella 1 riporta l'esposizione a Picato 150 µg/g o 500 µg/g in 499 pazienti con cheratosi attinica trattati in quattro studi di fase III controllati con veicolo che hanno arruolato un totale di 1.002 pazienti e i casi riportati dopo la commercializzazione. I pazienti hanno ricevuto un trattamento localizzato (un'area di 25 cm^2) con Picato a concentrazioni di 150 µg/g o 500 µg/g o veicolo una volta al giorno rispettivamente per 3 o 2 giorni consecutivi.

La tabella sottostante mostra le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e la localizzazione anatomica.

Le frequenze sono state definite secondo la seguente convenzione:
Molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi

	Frequenza	
Classificazione per sistemi e organi	**Viso e cuoio capelluto**	**Tronco ed estremità**
Infezioni ed infestazioni		
Pustole nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Infezione nella sede di applicazione	Comune	
Disturbi del sistema immunitario		
Ipersensibilità (incluso angioedema)	Non comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea	Comune	
Patologie dell'occhio*		
Edema palpebrale	Comune	
Edema periorbitale	Comune	
Congiuntivite chimica, ustione corneale**	Non comune	Non comune

Dolore all'occhio	Non comune	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Erosione nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Vesciche nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Gonfiore nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Esfoliazione nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Croste nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Eritema nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Dolore nella sede di applicazione***	Molto comune	Comune
Prurito nella sede di applicazione	Comune	Comune
Irritazione nella sede di applicazione	Comune	Comune
Perdita (secrezione) nella sede di applicazione	Non comune	
Parestesia nella sede di applicazione	Non comune	Non comune
Ulcera nella sede di applicazione	Non comune	Non comune
Alterata pigmentazione nella sede di applicazione	Non comune	Non comune
Calore nella sede di applicazione		Non comune
Esiti cicatriziali nella sede di applicazione	Raro	Raro

*: Il gonfiore nella sede di applicazione sul viso o sul cuoio capelluto può interessare l'area dell'occhio
**: Esposizione accidentale degli occhi: Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di congiuntivite chimica e ustione corneale collegati ad una esposizione accidentale degli occhi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per la prevenzione dell'esposizione degli occhi)
***: Incluso bruciore nella sede di applicazione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate
L'incidenza delle reazioni cutanee locali che si sono verificate con un'incidenza >1% su 'viso/cuoio capelluto' e su 'tronco/estremità', rispettivamente, è la seguente: eritema nella sede di applicazione (94% e 92%), esfoliazione nella sede di applicazione (85% e 90%), croste nella sede di applicazione (80% e 74%), gonfiore nella sede di applicazione (79% e 64%), vesciche nella sede di applicazione (13% e 20%), pustole nella sede di applicazione (43% e 23%) ed erosione nella sede di applicazione (31% e 25%).

Risposte cutanee locali gravi si sono verificate con una incidenza del 29% sul viso e sul cuoio capelluto e con un'incidenza del 17% sul tronco e le estremità. L'incidenza di gravi reazioni cutanee locali che si sono verificate con un'incidenza >1% in entrambi 'viso/cuoio capelluto' e 'tronco/estremità', rispettivamente, è la seguente: eritema nella sede di applicazione (24% e 15%), esfoliazione nella sede di applicazione (9% e 8%), croste nella sede di applicazione (6% e 4%), gonfiore nella sede di applicazione (5% e 3%) e pustole nella sede di applicazione (5% e 1%).

Follow-up a lungo termine
Un totale di 198 pazienti con una guarigione completa delle lesioni al giorno 57 (184 trattati con Picato e 14 trattati con veicolo) sono stati seguiti per ulteriori 12 mesi. In un altro studio, 329 pazienti che erano stati inizialmente trattati con crioterapia sul viso/cuoio capelluto, dopo tre settimane sono stati randomizzati al trattamento con Picato 150 µg/g (n = 158) o con veicolo (n = 150) per 3 giorni nella stessa area. 149 pazienti nel gruppo trattato con Picato e 140 pazienti nel gruppo con veicolo sono stati seguiti per 12 mesi. In uno studio successivo 450 pazienti sono stati inizialmente trattati con Picato 150 µg/g, di questi 134 pazienti sono stati randomizzati per un secondo ciclo di trattamento con Picato 150 µg/g e i pazienti sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il primo trattamento.
Questi risultati non hanno modificato il profilo di sicurezza di Picato (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di Picato potrebbe comportare un'aumentata incidenza di risposte cutanee locali. La gestione del sovradosaggio deve consistere nel trattamento dei sintomi clinici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico, altri chemioterapici, codice ATC: D06BX02.

Meccanismo d'azione
Il meccanismo d'azione di ingenolo mebutato per l'utilizzo nella cheratosi attinica deve essere ancora completamente caratterizzato. Modelli *in vivo* ed *in vitro* hanno mostrato un duplice meccanismo d'azione degli effetti dell'ingenolo mebutato: 1) induzione di morte cellulare localizzata alle lesioni 2) promozione di una risposta infiammatoria caratterizzata da produzione locale di citochine proinfiammatorie e chemochine e infiltrazione di cellule immunocompetenti.

Effetti farmacodinamici
I risultati di due studi clinici sugli effetti biologici dell'ingenolo mebutato hanno mostrato che la somministrazione topica induce necrosi epidermica e risposta infiammatoria profonda sia nell'epidermide che nella parte superiore del derma della cute trattata, con predominanza di infiltrazione di cellule T, neutrofili e macrofagi. Raramente si è osservata necrosi nel derma.
I profili di espressione genica di biopsie cutanee sulle aree trattate suggeriscono risposte infiammatorie e risposte a lesioni cutanee, compatibili con le valutazioni istologiche.
L'esame non-invasivo mediante microscopia confocale a riflettanza della cute trattata ha mostrato che le modifiche cutanee indotte dall'ingenolo mebutato erano reversibili, con quasi completa normalizzazione di tutti i parametri misurati dopo 57 giorni dal trattamento, dato supportato anche da risultati clinici e studi sugli animali.

Efficacia e sicurezza clinica
L'efficacia e la sicurezza di Picato 150 µg/g, somministrato su viso e cuoio capelluto per 3 giorni consecutivi sono state studiate in due studi clinici in doppio-cieco, controllati con veicolo, comprendenti un totale di 547 pazienti adulti.
Allo stesso modo l'efficacia e la sicurezza di Picato 500 µg/g, somministrato sul tronco e sulle estremità per 2 giorni consecutivi sono state studiate in due studi clinici in doppio-cieco, controllati con veicolo, comprendenti un totale di 458 pazienti adulti. I pazienti hanno proseguito lo studio per un

periodo di follow-up di 8 settimane, durante il quale ritornavano per controlli clinici e monitoraggio della sicurezza. L'efficacia, misurata come tasso di guarigione clinica completa e parziale nonché riduzione percentuale mediana, è stata valutata al giorno 57 (vedere Tabella 2).

I pazienti presentavano in un'area di trattamento contigua pari a 25 cm^2 da 4 a 8 lesioni da cheratosi attinica clinicamente tipiche, visibili, separate, non-ipercheratosiche, non-ipertrofiche sul viso o sul cuoio capelluto, o sul tronco o sulle estremità. Ad ogni giorno di dosaggio programmato, il gel in esame veniva applicato sull'intera area da trattare.
Il tasso di compliance è stato elevato e il 98 % di pazienti ha completato questi studi.
I pazienti in studio avevano un'età variabile da 34 a 89 anni (età media di 64 e 66 anni, rispettivamente per i due dosaggi), ed il 94 % aveva un tipo di pelle I, II o III secondo la classificazione di Fitzpatrick.

Al giorno 57, i pazienti trattati con Picato presentavano tassi di guarigione clinica completa e parziale più elevati rispetto ai pazienti trattati con il gel veicolo ($p < 0,001$). La riduzione percentuale mediana delle lesioni da cheratosi attinica è risultata superiore nel gruppo trattato con ingenolo mebutato rispetto al gruppo trattato con il veicolo (vedere Tabella 2).

Tabella 2 Percentuali di soggetti con guarigione clinica completa e parziale e percentuale mediana(%) di riduzione delle lesioni nella cheratosi attinica

	Viso e cuoio capelluto		**Tronco ed estremità**	
	Picato 150 µg/g (n=277)	**Veicolo (n=270)**	**Picato 500 µg/g (n=226)**	**Veicolo (n=232)**
Tasso di guarigione clinica completa[a]	42,2%[d]	3,7%	34,1%[d]	4,7%
Tasso di guarigione clinica parziale[b] (≥75%)	63,9% [d]	7,4%	49,1% [d]	6,9%
% di Riduzione Mediana[c]	83%	0%	75%	0%

[a] Per tasso di guarigione clinica completa si intende la percentuale di pazienti senza lesioni da cheratosi attinica clinicamente visibili nell'area di trattamento.
[b] Per tasso di guarigione clinica parziale si intende la percentuale di pazienti nei quali si ha la scomparsa di almeno il 75% del numero delle lesioni *iniziali* di cheratosi attinica.
[c] Riduzione percentuale (%) mediana delle lesioni da cheratosi attinica rispetto al *basale*.
[d] $p<0,001$; rispetto al veicolo mediante regressione logistica con trattamento, studio e localizzazione anatomica.

Il livello di efficacia variava tra le singole localizzazioni anatomiche. All'interno di ciascuna localizzazione, i tassi di guarigione completa e parziale erano più elevati nel gruppo trattato con ingenolo mebutato in confronto al gruppo veicolo (vedere Tabelle 3 e 4).

Tabella 3 Numero e percentuale (IC 95%) di soggetti che hanno raggiunto una guarigione completa e parziale al giorno 57 per localizzazione anatomica viso e cuoio capelluto

	Guarigione completa		**Guarigione parziale (≥75%)**	
	Picato 150 µg/g (n=277)	**Veicolo (n=270)**	**Picato 150 µg/g (n=277)**	**Veicolo (n=270)**
Viso	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Cuoio capelluto	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabella 4 Numero e percentuale (IC 95%) di soggetti che hanno raggiunto una guarigione completa e parziale al giorno 57 per localizzazione anatomica tronco ed estremità

	Guarigione completa		Guarigione parziale (≥75%)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	**Veicolo (n=232)**	**Picato 500 µg/g (n=226)**	**Veicolo (n=232)**
Braccio	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Dorso della mano	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Petto	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Altro[a]	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)
[a]Altro include spalla, schiena, gamba.				

La sicurezza del trattamento con Picato 150 µg/g per 3 giorni o del trattamento con Picato 500 µg/g per 2 giorni è stata valutata fino al giorno 57, la maggior parte delle reazioni avverse segnalate e delle risposte cutanee locali erano di intensità da lieve a moderata e tutte si sono risolte senza sequele.

Differenze statisticamente significative nei risultati riportati dai pazienti sono state osservate a favore dei pazienti trattati con Picato rispetto ai pazienti trattati con il gel veicolo. Nei gruppi trattati con ingenolo mebutato sono stati registrati punteggi superiori relativi alla soddisfazione globale media del paziente rispetto ai gruppi trattati con il veicolo ($p < 0,001$), indicando un maggiore livello di soddisfazione generale, secondo il Questionario sulla soddisfazione del trattamento per i medicinali (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – TSQM).

Efficacia a lungo termine
Tre studi prospettici osservazionali a lungo termine, con follow-up di 1 anno sono stati effettuati per valutare la persistenzadell'efficacia nel caso di recidiva di lesioni da cheratosi attinica nell'area trattata, e la sicurezza nei pazienti che avevano ricevuto il trattamento con Picato. Uno studio comprendeva pazienti trattati con Picato 150 µg/g su viso o cuoio capelluto per 3 giorni, mentre due studi comprendevano pazienti trattati con Picato 500 µg/g sul tronco o sulle estremità per 2 giorni. Solo i pazienti che avevano raggiunto una guarigione clinica completa nell'area trattata alla fine degli studi di fase III (giorno 57) sono stati inclusi nel follow-up a lungo termine. I pazienti sono stati seguiti ogni 3 mesi per 12 mesi (vedere Tabella 5).

Tabella 5 Tasso di recidiva di lesioni da cheratosi attinica

	Picato 150 µg /g gel Viso e cuoio capelluto (n=108)	**Picato 500 µg /g gel Tronco ed estremità (n=76[c])**
Tasso di recidiva a 12 mesi Stima KM (IC 95%)[a]	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Tasso di recidiva basato sulla lesione[b] a 12 mesi Media (DS)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

[a] Il tasso di recidiva è dato dalla stima di Kaplan-Meier (KM) alla data della visita di studio programmata espressa in percentuale (IC 95%). La recidiva è stata definita come presenza di qualsiasi lesione identificata da cheratosi attinica nell'area precedentemente trattata nei pazienti che avevano raggiunto una guarigione clinica completa al giorno 57 nei precedenti studi di fase III.
[b] Il tasso di recidiva basato sulla lesione per ogni paziente è definito come il rapporto tra il numero di lesioni da cheratosi attinica a 12 mesi ed il numero di lesioni al *basale* nei precedenti studi di fase III.
[c] Di questi, 38 soggetti erano stati precedentemente trattati in uno studio di fase III controllato con veicolo, e 38 soggetti erano stati precedentemente trattati in uno studio di fase III non controllato.

Rischio di progressione a carcinoma a cellule squamose
Alla conclusione dello studio (giorno 57), la percentuale di carcinoma a cellule squamose (SCC) riportata nell'area del trattamento è risultata sovrapponibile nei pazienti trattati con ingenolo mebutato gel (0,3 %, 3 pazienti su 1.165) ed in quelli trattati con il veicolo (0,3%, 2 pazienti su 632) negli studi clinici sulla cheratosi attinica condotti con ingenolo mebutato gel.

Nei tre studi prospettici, osservazionali a lungo termine con follow-up di 1 anno, nessun paziente (0 su 184 pazienti precedentemente trattati con ingenolo mebutato) ha riportato SCC nell'area di trattamento.

Esperienza con più di un ciclo di trattamento
In uno studio in doppio cieco, controllato con veicolo, sono stati somministrati fino a 2 cicli di trattamento con Picato 150 µg/g a 450 pazienti con 4-8 cheratosi attiniche in un'area di trattamento di 25 cm^2 sul viso o sul cuoio capelluto. I pazienti, in cui un primo ciclo di trattamento non ha portato alla completa guarigione di tutte le cheratosi attiniche nell'area di trattamento dopo 8 settimane, sono stati randomizzati per un ulteriore ciclo di trattamento con Picato o con veicolo. I pazienti in cui il primo ciclo di trattamento ha portato alla completa guarigione sono stati valutati a 26 e a 44 settimane e randomizzati per un secondo ciclo di trattamento se avevano avuto una recidiva nel campo. In tutti i pazienti, è stata valutata l'efficacia 8 settimane dopo la randomizzazione.Il primo ciclo di trattamento, somministrato in aperto, ha portato ad un tasso di guarigione completa del 62 % (277/450). I risultati del secondo ciclo di trattamento randomizzato e in cieco sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6 Guarigione completa[a] del campo a 8 settimane dopo la randomizzazione e al Mese 12

	Campo con lesioni resistenti[c]		**Campo con lesioni recidivanti[d]**	
	Picato 150 µg/g gel (n=92)	**Veicolo (n=49)**	**Picato 150 µg/g gel (n=42)**	**Veicolo (n=20)**
8 settimane dopo la randomizzazione	47% (43) (p=0,001[b])	18% (9)	60% (25) (p=0,013[b])	25% (5)
Mese 12	18% (17) (p=0,016[b])	4% (2)	31% (13) (p=0,10[b])	15% (3)

[a] Il tasso di guarigione completa è definito come la proporzione di pazienti con nessuna (zero) lesione di cheratosi attinica clinicamente visibile nell'area di trattamento.
[b] Test di Cochran-Mantel-Haenszel con Picato gel 150 µg/g rispetto al veicolo corretto per la localizzazione anatomica (viso/cuoio capelluto) e per il paese.
[c] Pazienti in cui il primo ciclo di trattamento non ha portato alla completa guarigione di tutte le cheratosi attiniche nell'area di trattamento.
[d] Pazienti in cui il primo ciclo di trattamento ha portato alla completa guarigione e che hanno avuto una recidiva nell'area di trattamento alla settimana 26 o 44.

Cheratosi attinica del viso e del cuoio capelluto, uso sequenziale dopo crioterapia
In uno studio a due bracci, 329 pazienti adulti con cheratosi attinica sul viso o sul cuoio capelluto sono stati randomizzati per il trattamento con il gel Picato 150 µg/g o con veicolo 3 settimane dopo crioterapia su tutte le lesioni visibili nell'area di trattamento. Nello studio sono stati arruolati pazienti con da 4 a 8 lesioni di cheratosi attinica clinicamente tipiche, visibili, distinte come non ipertrofiche e non ipercheratosiche entro un'area contigua di trattamento di 25 cm^2.

Undici settimane dopo il basale, che corrisponde a 8 settimane dopo il trattamento con Picato o con veicolo, il tasso di guarigione completa è stato del 61% in quei pazienti randomizzati con il gel Picato e 49% in quei pazienti randomizzati con veicolo. A 12 mesi, i tassi di guarigione completa in questi gruppi sono stati del 31% e del 19% rispettivamente. La riduzione percentuale del numero di cheratosi attiniche nel gruppo Picato è stata del 83% a 11 settimane e del 57% a 12 mesi, mentre nel gruppo con veicolo è stata del 78% a 11 settimane e del 42% a 12 mesi. Il numero medio delle cheratosi attiniche nel gruppo Picato era 5,7 al basale, 0,8 alla settimana 11 e 0,9 a 12 mesi rispetto a 5,8 al basale, 1,0 alla settimana 11 e 1,2 a 12 mesi nel gruppo con veicolo.
I risultati di sicurezza dello studio erano paragonabili al profilo di sicurezza del gel Picato 150 µg/g in monoterapia.

Esperienza con il trattamento di superfici più ampie
In uno studio in doppio-cieco, controllato con veicolo effettuato per valutare l'esposizione sistemica, Picato 500 µg/g, nella quantità di 4 tubetti, è stato applicato giornalmente su un'area di trattamento contigua della dimensione di 100 cm^2 per 2 giorni consecutivi. I risultati non hanno mostrato assorbimento sistemico.
Picato 500 µg/g è stato ben tollerato nell'applicazione su un'area di trattamento contigua delle dimensioni di 100 cm^2 sul tronco e sulle estremità.

In uno studio in doppio cieco, controllato con veicolo in pazienti con cheratosi attinica sul tronco e sulle estremità, è stato applicato il prodotto in sperimentazione contenente ingenolo mebutato gel 600 µg/g una volta al giorno per 2, 3 o 4 giorni su una superficie di pelle di 250 cm^2. Lo studio ha incluso un ampio gruppo di pazienti con gravi danni da esposizione solare. 12/163 soggetti trattati con il prodotto in sperimentazione contenente ingenolo mebutato hanno riportato 16 casi di tumori della pelle nell'area di trattamento (1 SCC, 1 malattia di Bowen e 14 cheratoacantomi a seguito della revisione anatomo-patologica centralizzata) rispetto a 0/61 nel gruppo trattato con veicolo.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Picato in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della cheratosi attinica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Popolazione anziana
Dei 1.165 pazienti trattati con Picato negli studi clinici sulla cheratosi attinica condotti con ingenolo mebutato gel, 656 pazienti (56%) avevano un'età pari o superiore a 65 anni, mentre 241 pazienti (21 %) avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza ed efficacia tra i pazienti più giovani ed i pazienti più anziani.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico sistemico dell'ingenolo mebutato e dei suoi metaboliti non è stato definito nell'uomo, a causa dell'assenza di quantificabili livelli ematici dopo la somministrazione cutanea.

Assorbimento
Non è stato rilevato assorbimento sistemico né in corrispondenza né al di sopra del limite di rilevabilità minimo (0,1 ng/ml) quando Picato 500 µg/g, nella quantità di 4 tubetti, è stato applicato per il trattamento della cheratosi attinica su un'area di 100 cm^2 sull'avambraccio dorsale dei pazienti una volta al giorno per 2 giorni consecutivi.

I risultati di studi in vitro dimostrano che l'ingenolo mebutato non inibisce né induce le isoforme umane del citocromo P450.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli studi preclinici di sicurezza dimostrano che la somministrazione topica di ingenolo mebutato gel è ben tollerata, con eventuali casi di irritazione cutanea reversibili ed un rischio trascurabile di tossicità sistemica alle condizioni d'uso raccomandate.

Nel ratto, l'ingenolo mebutato non è stato associato ad effetti sullo sviluppo fetale a dosi somministrate per via endovenosa fino a 5 µg/kg/die (30 $\mu g/m^2$/die). Nel coniglio, non sono state osservate anomalie maggiori. Anomalie o varianti fetali minori sono state osservate nei feti delle madri trattate a dosi di 1 µg/kg/giorno (12 $\mu g/m^2$/giorno).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcol isopropilico
Idrossietilcellulosa
Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Alcol benzilico
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2ºC – 8ºC).
I tubetti devono essere gettati dopo la prima apertura.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubetti monodose laminati con strato interno in Polietilene ad Alta Densità (HDPE) e alluminio come strato barriera. Cappucci in HDPE.

Picato 150 µg/g gel è disponibile in una confezione contenente 3 tubetti con 0,47 g di gel ciascuno.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/796/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15 novembre 2012
Data del rinnovo più recente: 13 luglio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Picato 500 microgrammi/grammo gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di gel contiene 500 µg di ingenolo mebutato. Ogni tubetto contiene 235 µg di ingenolo mebutato in 0,47 g di gel.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.
Gel trasparente incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Picato è indicato per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica, negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Cheratosi attinica sul tronco e le estremità negli adulti
Un tubetto di Picato 500 µg/g gel (contenente 235 µg di ingenolo mebutato) deve essere applicato una volta al giorno sull'area interessata per 2 giorni consecutivi.

L'effetto terapeutico ottimale può essere valutato circa 8 settimane dopo il trattamento.

Un ciclo di trattamento ripetuto con Picato può essere somministrato se si riscontra una risposta incompleta all'esame di follow-up dopo 8 settimane o se le lesioni che risultano guarite a questo esame recidivano in esami successivi.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Picato nella popolazione pediatrica.

Popolazione anziana
Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti immunocompromessi
I dati clinici sul trattamento in pazienti immuncompromessi non sono disponibili, ma non sono attesi rischi sistemici poiché l'ingenolo mebutato non viene assorbito sistemicamente.

Modo di somministrazione

Il contenuto di un tubetto copre un'area di 25 cm^2 (ad es. 5 cm x 5 cm). Il tubetto è esclusivamente monouso e deve essere gettato dopo l'uso (vedere paragrafo 6.6).

Spremere il tubetto facendo fuoriuscire il gel sulla punta di un dito e distribuire il gel stesso in modo uniforme sull'intera area da trattare, lasciandolo asciugare per 15 minuti. Il contenuto di un tubetto deve essere utilizzato per una superficie di trattamento di 25 cm^2.
Esclusivamente monouso.

Per il trattamento del collo:
se più di metà dell'area di trattamento è situata nella parte superiore del collo, Picato 150 µg/g gel deve essere utilizzato seguendo la posologia per il viso e il cuoio capelluto. Se più di metà dell'area di trattamento è situata nella parte inferiore del collo, Picato 500 µg/g gel deve essere utilizzato seguendo la posologia per il tronco e le estremità.

Se un'area del viso o del cuoio capelluto e un'altra area del tronco o delle estremità sono trattate simultaneamente, deve essere raccomandato ai pazienti di assicurarsi di usare i dosaggi appropriati. È necessario porre attenzione a non applicare Picato 500 µg/g gel sul viso o sul cuoio capelluto poichè questo potrebbe portare ad una maggiore incidenza delle risposte cutanee locali.

I pazienti devono essere avvertiti di lavare sempre le mani con acqua e sapone immediatamente dopo l'applicazione di Picato, e tra le applicazioni topiche se due aree diverse richiedono dosaggi differenti. Nel caso in cui debbano essere trattate le mani, lavare solo la punta del dito usato per l'applicazione del gel.
Evitare di lavare e toccare l'area trattata per un periodo di 6 ore dopo l'applicazione di Picato. Dopo quest'arco di tempo, l'area di trattamento può essere lavata usando acqua e un sapone delicato.

Picato non deve essere applicato immediatamente dopo aver fatto la doccia o meno di 2 ore prima di andare a letto.

L'area trattata non deve essere coperta con bendaggi occlusivi dopo l'applicazione di Picato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Esposizione degli occhi
Il contatto con gli occhi può causare congiuntivite chimica e ustioni corneali. I pazienti devono lavarsi accuratamente le mani dopo l'applicazione del gel e dopo ogni contatto con la zona trattata, per evitare il trasferimento involontario del gel agli occhi. In caso di esposizione accidentale, gli occhi devono essere immediatamente sciacquati con abbondante acqua ed il paziente deve richiedere un controllo medico il prima possibile. L'insorgenza di patologie dell'occhio come dolore, edema delle palpebre ed edema periorbitale dovrebbe essere attesa dopo l'esposizione accidentale dell'occhio a Picato (vedere paragrafo 4.8).

Ingestione
Picato non deve essere ingerito. In caso di ingestione accidentale, il paziente deve bere molta acqua e consultare un medico.

Generali
Si raccomanda di non somministrare Picato prima che la cute sia guarita da precedenti trattamenti con qualsiasi altro medicinale o trattamento chirurgico. Picato non deve essere applicato su ferite aperte o su pelle danneggiata dove la barriera cutanea è compromessa.

Picato non deve essere utilizzato in prossimità degli occhi, all'interno delle narici, all'interno delle orecchie o sulle labbra.

Risposte cutanee locali
La manifestazione di risposte cutanee locali, quali eritema, sfaldamento/desquamazione e formazione di croste dovrebbe essere attesa dopo l'applicazione cutanea di Picato (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni cutanee localizzate sono transitorie e si manifestano tipicamente entro 1 giorno dall'inizio del trattamento, crescendo in intensità fino ad 1 settimana dopo il completamento del trattamento. Le reazioni cutanee localizzate si risolvono generalmente entro 2 settimane dall'inizio del trattamento, quando vengono trattate le aree del viso e del cuoio capelluto, mentre si risolvono entro 4 settimane dall'inizio del trattamento quando vengono trattate le aree del tronco e delle estremità. Potrebbe non essere possibile effettuare un'adeguata valutazione dell'effetto del trattamento prima della risoluzione delle reazioni cutanee locali.

Esposizione solare
Sono stati condotti studi per valutare gli effetti delle radiazioni UV sulla pelle dopo applicazioni singole e multiple di ingenolo mebutato gel, 100 µg/g. Il gel a base di ingenolo mebutato non ha mostrato alcun potenziale di foto-irritazione o effetti foto-allergici. Tuttavia, in considerazione della natura della malattia, si deve evitare o ridurre al minimo l'eccessiva esposizione alla luce solare (comprese lampade solari e lettini abbronzanti).

Cheratoacantoma, carcinoma basocellulare, malattia di Bowen, carcinoma a cellule squamose
In uno studio clinico successivo all'immissione in commercio, è stata osservata insorgenza di cheratoacantomi, carcinoma basocellulare, malattia di Bowen, carcinoma a cellule squamose all'interno dell'area di trattamento con un tempo di insorgenza che varia da settimane a mesi a seguito dell'uso di ingenolo mebutato gel (vedere paragrafo 5.1). Ingenolo mebutato deve essere usato con cautela in pazienti con un'anamnesi di tumore cutaneo. Gli operatori sanitari devono consigliare ai pazienti di vigilare su ogni lesione che si sviluppa nell'area di trattamento e di consultare immediatamente il medico se dovesse insorgere qualsiasi tipo di lesione.

Gestione della cheratosi attinica
Lesioni clinicamente atipiche per cheratosi attinica o sospette di malignità devono essere analizzate con una biopsia per determinare il trattamento appropriato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Le interazioni con medicinali ad assorbimento sistemico sono considerate improbabili, in quanto Picato non viene assorbito per via sistemica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono dati relativi all'uso di ingenolo mebutato nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una lieve tossicità embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). I rischi sull'essere umano in seguito a trattamento cutaneo con ingenolo mebutato sono considerati improbabili, poiché Picato non viene assorbito a livello sistemico. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Picato durante la gravidanza.

Allattamento
Non si ritiene che Picato possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che Picato non viene assorbito per via sistemica. La donna che allatta deve essere avvertita che il contatto fisico tra il neonato/lattante e l'area trattata deve essere evitato per un periodo di 6 ore dopo l'applicazione di Picato.

Fertilità
Non sono stati effettuati studi di fertilità con ingenolo mebutato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Picato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono reazioni cutanee locali, comprendenti eritema, sfaldamento/desquamazione, formazione di croste, gonfiore, formazione di vescicole/pustole ed erosioni/ulcerazioni nella sede di applicazione di ingenolo mebutato gel, vedere Tabella 1 per la terminologia secondo MedDRA. In seguito all'applicazione di ingenolo mebutato, la maggior parte dei pazienti (>95%) ha manifestato una o più reazioni cutanee locali.
È stata segnalata infezione nella sede di applicazione nel trattare il viso e il cuoio capelluto.

Tabella delle reazioni avverse
La Tabella 1 riporta l'esposizione a Picato 150 µg/g o 500 µg/g in 499 pazienti con cheratosi attinica trattati in quattro studi di fase III controllati con veicolo che hanno arruolato un totale di 1.002 pazienti e i casi riportati dopo la commercializzazione. I pazienti hanno ricevuto un trattamento localizzato (un'area di 25 cm^2) con Picato a concentrazioni di 150 µg/g o 500 µg/g o veicolo una volta al giorno rispettivamente per 3 o 2 giorni consecutivi.

La tabella sottostante mostra le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e la localizzazione anatomica.

Le frequenze sono state definite secondo la seguente convenzione:
Molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi		
	Frequenza	
Classificazione per sistemi e organi	**Viso e cuoio capelluto**	**Tronco ed estremità**
Infezioni ed infestazioni		
Pustole nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Infezione nella sede di applicazione	Comune	
Disturbi del sistema immunitario		
Ipersensibilità (incluso angioedema)	Non comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea	Comune	
Patologie dell'occhio*		
Edema palpebrale	Comune	
Edema periorbitale	Comune	
Congiuntivite chimica, ustione corneale**	Non comune	Non comune

Dolore all'occhio	Non comune	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Erosione nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Vesciche nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Gonfiore nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Esfoliazione nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Croste nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Eritema nella sede di applicazione	Molto comune	Molto comune
Dolore nella sede di applicazione***	Molto comune	Comune
Prurito nella sede di applicazione	Comune	Comune
Irritazione nella sede di applicazione	Comune	Comune
Perdita (secrezione) nella sede di applicazione	Non comune	
Parestesia nella sede di applicazione	Non comune	Non comune
Ulcera nella sede di applicazione	Non comune	Non comune
Alterata pigmentazione nella sede di applicazione	Non comune	Non comune
Calore nella sede di applicazione		Non comune
Esiti cicatriziali nella sede di applicazione	Raro	Raro

*: Il gonfiore nella sede di applicazione sul viso o sul cuoio capelluto può interessare l'area dell'occhio
**: Esposizione accidentale degli occhi: Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di congiuntivite chimica e ustione corneale collegati ad una esposizione accidentale degli occhi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per la prevenzione dell'esposizione degli occhi)
***: Incluso bruciore nella sede di applicazione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate
L'incidenza delle reazioni cutanee locali che si sono verificate con un'incidenza >1% su 'viso/cuoio capelluto' e su 'tronco/estremità', rispettivamente, è la seguente: eritema nella sede di applicazione (94% e 92%), esfoliazione nella sede di applicazione (85% e 90%), croste nella sede di applicazione (80% e 74%), gonfiore nella sede di applicazione (79% e 64%), vesciche nella sede di applicazione (13% e 20%), pustole nella sede di applicazione (43% e 23%) ed erosione nella sede di applicazione (31% e 25%).

Risposte cutanee locali gravi si sono verificate con una incidenza del 29% sul viso e sul cuoio capelluto e con un'incidenza del 17% sul tronco e le estremità. L'incidenza di gravi reazioni cutanee locali che si sono verificate con un'incidenza >1% in entrambi 'viso/cuoio capelluto' e 'tronco/estremità', rispettivamente, è la seguente: eritema nella sede di applicazione (24% e 15%),

esfoliazione nella sede di applicazione (9% e 8%), croste nella sede di applicazione (6% e 4%), gonfiore nella sede di applicazione (5% e 3%) e pustole nella sede di applicazione (5% e 1%).

Follow-up a lungo termine
Un totale di 198 pazienti con una guarigione completa delle lesioni al giorno 57 (184 trattati con Picato e 14 trattati con veicolo) sono stati seguiti per ulteriori 12 mesi. In un altro studio, 329 pazienti che erano stati inizialmente trattati con crioterapia sul viso/cuoio capelluto, dopo tre settimane sono stati randomizzati al trattamento con Picato 150 µg/g (n = 158) o con veicolo (n=150) per 3 giorni nella stessa area. 149 pazienti nel gruppo trattato con Picato e 140 pazienti nel gruppo con veicolo sono stati seguiti per 12 mesi. In uno studio successivo 450 pazienti sono stati inizialmente trattati con Picato150 µg/g, di questi 134 pazienti sono stati randomizzati per un secondo ciclo di trattamento con Picato 150 µg/g e i pazienti sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il primo trattamento.
Questi risultati non hanno modificato il profilo di sicurezza di Picato (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di Picato potrebbe comportare un'aumentata incidenza di risposte cutanee locali. La gestione del sovradosaggio deve consistere nel trattamento dei sintomi clinici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico, altri chemioterapici, codice ATC: D06BX02.

Meccanismo d'azione
Il meccanismo d'azione di ingenolo mebutato per l'utilizzo nella cheratosi attinica deve essere ancora completamente caratterizzato. Modelli *in vivo* ed *in vitro* hanno mostrato un duplice meccanismo d'azione degli effetti dell'ingenolo mebutato: 1) induzione di morte cellulare localizzata alle lesioni 2) promozione di una risposta infiammatoria caratterizzata da produzione locale di citochine proinfiammatorie e chemochine e infiltrazione di cellule immunocompetenti.

Effetti farmacodinamici
I risultati di due studi clinici sugli effetti biologici dell'ingenolo mebutato hanno mostrato che la somministrazione topica induce necrosi epidermica e risposta infiammatoria profonda sia nell'epidermide che nella parte superiore del derma della cute trattata, con predominanza di infiltrazione di cellule T, neutrofili e macrofagi. Raramente si è osservata necrosi nel derma.
I profili di espressione genica di biopsie cutanee sulle aree trattate suggeriscono risposte infiammatorie e risposte a lesioni cutanee, compatibili con le valutazioni istologiche.
L'esame non-invasivo mediante microscopia confocale a riflettanza della cute trattata ha mostrato che le modifiche cutanee indotte dall'ingenolo mebutato erano reversibili, con quasi completa normalizzazione di tutti i parametri misurati dopo57 giorni dal trattamento, dato supportato anche da risultati clinici e studi sugli animali.

Efficacia e sicurezza clinica
L'efficacia e la sicurezza di Picato 150 µg/g, somministrato su viso e cuoio capelluto per 3 giorni consecutivi sono state studiate in due studi clinici in doppio-cieco, controllati con veicolo, comprendenti un totale di 547 pazienti adulti.

Allo stesso modo l'efficacia e la sicurezza di Picato 500 µg/g, somministrato sul tronco e sulle estremità per 2 giorni consecutivi sono state studiate in due studi clinici in doppio-cieco, controllati con veicolo, comprendenti un totale di 458 pazienti adulti. I pazienti hanno proseguito lo studio per un periodo di follow-up di 8 settimane, durante il quale ritornavano per controlli clinici e monitoraggio della sicurezza. L'efficacia, misurata come tasso di guarigione clinica completa e parziale nonché riduzione percentuale mediana, è stata valutata al giorno 57 (vedere Tabella 2).

I pazienti presentavano in un'area di trattamento contigua pari a 25 cm^2 da 4 a 8 lesioni da cheratosi attinica clinicamente tipiche, visibili, separate, non-ipercheratosiche, non-ipertrofiche sul viso o sul cuoio capelluto, o sul tronco o sulle estremità. Ad ogni giorno di dosaggio programmato, il gel in esame veniva applicato sull'intera area da trattare.
Il tasso di compliance è stato elevato e il 98% di pazienti ha completato questi studi.
I pazienti in studio avevano un'età variabile da 34 a 89 anni (età media di 64 e 66 anni, rispettivamente per i due dosaggi), ed il 94% aveva un tipo di pelle I, II o III secondo la classificazione di Fitzpatrick.

Al giorno 57, i pazienti trattati con Picato presentavano tassi di guarigione clinica completa e parziale più elevati rispetto ai pazienti trattati con il gel veicolo (p<0,001). La riduzione percentuale mediana delle lesioni da cheratosi attinica è risultata superiore nel gruppo trattato con ingenolo mebutato rispetto al gruppo trattato con il veicolo (vedere Tabella 2).

Tabella 2 Percentuali di soggetti con guarigione clinica completa e parziale e percentuale mediana (%) di riduzione delle lesioni nella cheratosi attinica

	Viso e cuoio capelluto		**Tronco ed estremità**	
	Picato 150 µg/g (n=277)	**Veicolo (n=270)**	**Picato 500 µg/g (n=226)**	**Veicolo (n=232)**
Tasso di guarigione clinica completa[a]	42,2%[d]	3,7%	34,1%[d]	4,7%
Tasso di guarigione clinica parziale[b] (≥75%)	63,9% [d]	7,4%	49,1% [d]	6,9%
% di Riduzione Mediana[c]	83%	0%	75%	0%

[a] Per tasso di guarigione clinica completa si intende la percentuale di pazienti senza lesioni da cheratosi attinica clinicamente visibili nell'area di trattamento.
[b] Per tasso di guarigione clinica parziale si intende la percentuale di pazienti nei quali si ha la scomparsa di almeno il 75% del numero delle lesioni *iniziali* di cheratosi attinica.
[c] Riduzione percentuale (%) mediana delle lesioni da cheratosi attinica rispetto al *basale*.
[d] p<0,001; rispetto al veicolo mediante regressione logistica con trattamento, studio e localizzazione anatomica.

Il livello di efficacia variava tra le singole localizzazioni anatomiche. All'interno di ciascuna localizzazione, i tassi di guarigione completa e parziale erano più elevati nel gruppo trattato con ingenolo mebutato in confronto al gruppo veicolo (vedere Tabelle 3 e 4).

Tabella 3 Numero e percentuale (IC 95%) di soggetti che hanno raggiunto una guarigione completa e parziale al giorno 57 per localizzazione anatomica viso e cuoio capelluto

	Guarigione completa		**Guarigione parziale (≥75%)**	
	Picato 150 µg/g (n=277)	**Veicolo (n=270)**	**Picato 150 µg/g (n=277)**	**Veicolo (n=270)**
Viso	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Cuoio capelluto	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

Tabella 4 Numero e percentuale (IC 95%) di soggetti che hanno raggiunto una guarigione completa e parziale al giorno 57 per localizzazione anatomica tronco ed estremità				
	Guarigione completa		**Guarigione parziale (≥75%)**	
	Picato 500 µg/g (n=226)	**Veicolo (n=232)**	**Picato 500 µg/g (n=226)**	**Veicolo (n=232)**
Braccio	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Dorso della mano	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Petto	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Altro[a]	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)
[a]Altro include spalla, schiena, gamba.				

La sicurezza del trattamento con Picato 150 µg/g per 3 giorni o del trattamento con Picato 500 µg/g per 2 giorni è stata valutata fino al giorno 57, la maggior parte delle reazioni avverse segnalate e delle risposte cutanee locali erano di intensità da lieve a moderata e tutte si sono risolte senza sequele.

Differenze statisticamente significative nei risultati riportati dai pazienti sono state osservate a favore dei pazienti trattati con Picato rispetto ai pazienti trattati con il gel veicolo. Nei gruppi trattati con ingenolo mebutato sono stati registrati punteggi superiori relativi alla soddisfazione globale media del paziente rispetto ai gruppi trattati con il veicolo (p<0,001), indicando un maggiore livello di soddisfazione generale, secondo il Questionario sulla soddisfazione del trattamento per i medicinali (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - TSQM).

Efficacia a lungo termine
Tre studi prospettici osservazionali a lungo termine, con follow-up di 1 anno sono stati effettuati per valutare la persistenza dell'efficacia nel caso di recidiva di lesioni da cheratosi attinica nell'area trattata, e la sicurezza nei pazienti che avevano ricevuto il trattamento con Picato. Uno studio comprendeva pazienti trattati con Picato 150 µg/g su viso o cuoio capelluto per 3 giorni, mentre due studi comprendevano pazienti trattati con Picato 500 µg/g sul tronco o sulle estremità per 2 giorni. Solo i pazienti che avevano raggiunto una guarigione clinica completa nell'area trattata alla fine degli studi di fase III (giorno 57) sono stati inclusi nel follow-up a lungo termine. I pazienti sono stati seguiti ogni 3 mesi per 12 mesi (vedere Tabella 5).

Tabella 5 Tasso di recidiva di lesioni da cheratosi attinica		
	Picato 150 µg /g gel Viso e cuoio capelluto (n=108)	**Picato 500 µg /g gel Tronco ed estremità (n=76[c])**
Tasso di recidiva a 12 mesi Stima KM (IC 95%)[a]	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Tasso di recidiva basato sulla lesione[b] a 12 mesi Media (DS)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
[a] Il tasso di recidiva è dato dalla stima di Kaplan-Meier (KM) alla data della visita di studio programmata espressa in percentuale (IC 95%). La recidiva è stata definita come presenza di qualsiasi lesione identificata da cheratosi attinica nell'area precedentemente trattata nei pazienti che avevano raggiunto una guarigione clinica completa al giorno 57 nei precedenti studi di fase III. [b] Il tasso di recidiva basato sulla lesione per ogni paziente è definito come il rapporto tra il numero di lesioni da cheratosi attinica a 12 mesi ed il numero di lesioni al *basale* nei precedenti studi di fase III.		

[c] Di questi, 38 soggetti erano stati precedentemente trattati in uno studio di fase III controllato con veicolo, e 38 soggetti erano stati precedentemente trattati in uno studio di fase III non controllato.

Rischio di progressione a carcinoma a cellule squamose
Alla conclusione dello studio (giorno 57), la percentuale di carcinoma a cellule squamose (SCC) riportata nell'area del trattamento è risultata sovrapponibile nei pazienti trattati con ingenolo mebutato gel (0,3%, 3 pazienti su 1.165) ed in quelli trattati con il veicolo (0,3%, 2 pazienti su 632) negli studi clinici sulla cheratosi attinica condotti con ingenolo mebutato gel.

Nei tre studi prospettici, osservazionali a lungo termine con follow-up di 1 anno, nessun paziente (0 su 184 pazienti precedentemente trattati con ingenolo mebutato) ha riportato SCC nell'area di trattamento.

Esperienza con più di un ciclo di trattamento
In uno studio in doppio cieco, controllato con veicolo, sono stati somministrati fino a 2 cicli di trattamento con Picato 150 µg/g a 450 pazienti con 4-8 cheratosi attiniche in un'area di trattamento di 25 cm^2 sul viso o sul cuoio capelluto. I pazienti, in cui un primo ciclo di trattamento non ha portato alla completa guarigione di tutte le cheratosi attiniche nell'area di trattamento dopo 8 settimane, sono stati randomizzati per un ulteriore ciclo di trattamento con Picato o con veicolo. I pazienti in cui il primo ciclo di trattamento ha portato alla completa guarigione sono stati valutati a 26 e a 44 settimane e randomizzati per un secondo ciclo di trattamento se avevano avuto una recidiva nel campo. In tutti i pazienti, è stata valutata l'efficacia 8 settimane dopo la randomizzazione. Il primo ciclo di trattamento, somministrato in aperto, ha portato ad un tasso di guarigione completa del 62% (277/450). I risultati del secondo ciclo di trattamento randomizzato e in cieco sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6 Guarigione completa[a] del campo a 8 settimane dopo la randomizzazione e al Mese 12

	Campo con lesioni resistenti[c]		**Campo con lesioni recidivanti[d]**	
	Picato 150 µg/g gel (n=92)	**Veicolo (n=49)**	**Picato 150 µg/g gel (n=42)**	**Veicolo (n=20)**
8 settimane dopo la randomizzazione	47% (43) (p=0,001[b])	18% (9)	60% (25) (p=0,013[b])	25% (5)
Mese 12	18% (17) (p=0,016[b])	4% (2)	31% (13) (p=0,10[b])	15% (3)

[a] Il tasso di guarigione completa è definito come la proporzione di pazienti con nessuna (zero) lesione di cheratosi attinica clinicamente visibile nell'area di trattamento.
[b] Test di Cochran-Mantel-Haenszel con Picato gel 150 µg/g rispetto al veicolo corretto per la localizzazione anatomica (viso/cuoio capelluto) e per il paese.
[c] Pazienti in cui il primo ciclo di trattamento non ha portato alla completa guarigione di tutte le cheratosi attiniche nell'area di trattamento.
[d] Pazienti in cui il primo ciclo di trattamento ha portato alla completa guarigione e che hanno avuto una recidiva nell'area di trattamento alla settimana 26 o 44.

Cheratosi attinica del viso e del cuoio capelluto, uso sequenziale dopo crioterapia
In uno studio a due bracci, 329 pazienti adulti con cheratosi attinica sul viso o sul cuoio capelluto sono stati randomizzati per il trattamento con il gel Picato 150 µg/g o con veicolo 3 settimane dopo crioterapia su tutte le lesioni visibili nell'area di trattamento. Nello studio sono stati arruolati pazienti con da 4 a 8 lesioni di cheratosi attinica clinicamente tipiche, visibili, distinte come non ipertrofiche e non ipercheratosiche entro un'area contigua di trattamento di 25 cm^2.

Undici settimane dopo il basale, che corrisponde a 8 settimane dopo il trattamento con Picato o con veicolo, il tasso di guarigone completa è stato del 61% in quei pazienti randomizzati con il gel Picato e 49% in quei pazienti randomizzati con veicolo. A 12 mesi, i tassi di guarigione completa in questi gruppi sono stati del 31% e del 19% rispettivamente. La riduzione percentuale del numero di cheratosi attiniche nel gruppo Picato è stata del 83% a 11 settimane e del 57% a 12 mesi, mentre nel gruppo con veicolo è stata del 78% a 11 settimane e del 42% a 12 mesi. Il numero medio delle cheratosi attiniche

nel gruppo Picato era 5,7 al basale, 0,8 alla settimana 11 e 0,9 a 12 mesi rispetto a 5,8 al basale, 1,0 alla settimana 11 e 1,2 a 12 mesi nel gruppo con veicolo.
I risultati di sicurezza dello studio erano paragonabili al profilo di sicurezza del gel Picato 150 µg/g in monoterapia.

Esperienza con il trattamento di superfici più ampie
In uno studio in doppio-cieco, controllato con veicolo effettuato per valutare l'esposizione sistemica, Picato 500 µg/g, nella quantità di 4 tubetti, è stato applicato giornalmente su un'area di trattamento contigua della dimensione di 100 cm^2 per 2 giorni consecutivi. I risultati non hanno mostrato assorbimento sistemico.
Picato 500 µg/g è stato ben tollerato nell'applicazione su un'area di trattamento contigua delle dimensioni di 100 cm^2 sul tronco e sulle estremità.

In uno studio in doppio cieco, controllato con veicolo in pazienti con cheratosi attinica sul tronco e sulle estremità, è stato applicato il prodotto in sperimentazione contenente ingenolo mebutato gel 600 µg/g una volta al giorno per 2, 3 o 4 giorni su una superficie di pelle di 250 cm^2. Lo studio ha incluso un ampio gruppo di pazienti con gravi danni da esposizione solare. 12/163 soggetti trattati con il prodotto in sperimentazione contenente ingenolo mebutato hanno riportato 16 casi di tumori della pelle nell'area di trattamento (1 SCC, 1 malattia di Bowen e 14 cheratoacantomi a seguito della revisione anatomo-patologica centralizzata) rispetto a 0/61 nel gruppo trattato con veicolo.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Picato in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della cheratosi attinica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Popolazione anziana
Dei 1.165 pazienti trattati con Picato negli studi clinici sulla cheratosi attinica condotti con ingenolo mebutato gel, 656 pazienti (56%) avevano un'età pari o superiore a 65 anni, mentre 241 pazienti (21%) avevano un'età pari o superiore a 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza ed efficacia tra i pazienti più giovani ed i pazienti più anziani.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico sistemico dell'ingenolo mebutato e dei suoi metaboliti non è stato definito nell'uomo, a causa dell'assenza di quantificabili livelli ematici dopo la somministrazione cutanea.

Assorbimento
Non è stato rilevato assorbimento sistemico né in corrispondenza né al di sopra del limite di rilevabilità minimo (0,1 ng/ml) quando Picato 500 µg/g, nella quantità di 4 tubetti, è stato applicato per il trattamento della cheratosi attinica su un'area di 100 cm^2 sull'avambraccio dorsale dei pazienti una volta al giorno per 2 giorni consecutivi.

I risultati di studi in vitro dimostrano che l'ingenolo mebutato non inibisce né induce le isoforme umane del citocromo P450.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli studi preclinici di sicurezza dimostrano che la somministrazione topica di ingenolo mebutato gel è ben tollerata, con eventuali casi di irritazione cutanea reversibili ed un rischio trascurabile di tossicità sistemica alle condizioni d'uso raccomandate.

Nel ratto, l'ingenolo mebutato non è stato associato ad effetti sullo sviluppo fetale a dosi somministrate per via endovenosa fino a 5 µg/kg/die (30 µg/m^2/die). Nel coniglio, non sono state

osservate anomalie maggiori. Anomalie o varianti fetali minori sono state osservate nei feti delle madri trattate a dosi di 1 µg/kg/giorno (12 µg/m^2/giorno).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcol isopropilico
Idrossietilcellulosa
Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Alcol benzilico
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2ºC – 8ºC).
I tubetti devono essere gettati dopo la prima apertura.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubetti monodose laminati con strato interno in Polietilene ad Alta Densità (HDPE) e alluminio come strato barriera. Cappucci in HDPE.

Picato 500 µg/g gel è disponibile in una confezione contenente 2 tubetti con 0,47 g di gel ciascuno.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/796/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15 novembre 2012

Data del rinnovo più recente: 13 luglio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti
LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione Europea (EURD List) di cui all'Articolo 107c (7) della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche pubblicate sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	**Tempistica**
Studio di sicurezza post-autorizzativo: Per indagare ulteriormente sull'incidenza, nell'area di trattamento, di tumori della pelle, in particolare del carcinoma a cellule squamose, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio randomizzato, in doppio-cieco, su pazienti trattati con ingenolo mebutato confrontato con veicolo di controllo, nell'arco di almeno 18 mesi di follow-up. Lo studio deve basarsi su un protocollo concordato.	
Il rapporto finale dello studio dovrà essere presentato entro il:	31 dicembre 2024

Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo: Per indagare sul tasso di patologie cutanee maligne (carcinoma a cellule squamose, malattia di Bowen, carcinoma basocellulare, cheratoacantoma, melanoma maligno) in pazienti con cheratosi attinica trattata con ingenolo mebutato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio di coorte che confronti pazienti trattati con ingenolo mebutato con pazienti sottoposti ad altri trattamenti per cheratosi attinica. Il rapporto finale dello studio dovrà essere presentato entro il:	31 dicembre 2020

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DA 150 microgrammi/g GEL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Picato 150 microgrammi/g gel
ingenolo mebutato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni grammo di gel contiene 150 microgrammi di ingenolo mebutato. Ogni tubetto contiene 70 microgrammi di ingenolo mebutato in 0,47 g di gel.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Alcol isopropilico
Idrossietilcellulosa
Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Alcol benzilico
Acqua depurata

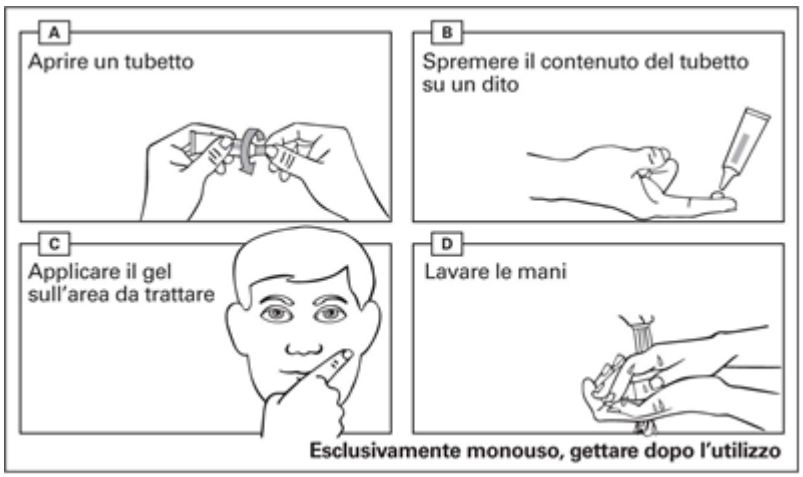
4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

gel
3 tubetti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso cutaneo

Da stampare nella parte interna del coperchio della confezione:



6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/796/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Picato 150 mcg/g

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DA 500 microgrammi/g GEL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Picato 500 microgrammi/g gel
ingenolo mebutato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni grammo di gel contiene 500 microgrammi di ingenolo mebutato. Ogni tubetto contiene 235 microgrammi di ingenolo mebutato in 0,47 g di gel.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Alcol isopropilico
Idrossietilcellulosa
Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Alcol benzilico
Acqua depurata

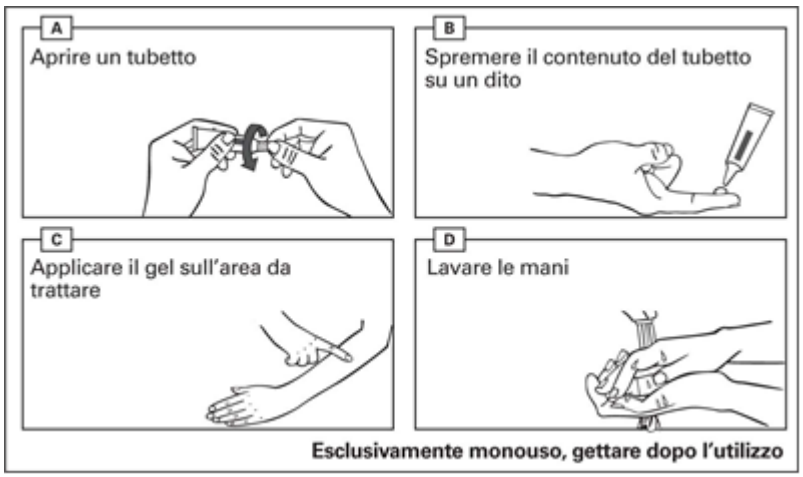
4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

gel
2 tubetti

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso cutaneo

Da stampare nella parte interna del coperchio della confezione:



6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/796/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Picato 500 mcg/g

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - LEGGIBILE

PC:{numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TUBETTO 150 µg/g GEL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Picato 150 µg/g gel
ingenolo mebutato
Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,47 g

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TUBETTO 500 µg/g GEL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Picato 500 µg/g gel
ingenolo mebutato
Uso cutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,47 g

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Picato 150 microgrammi/grammo gel
ingenolo mebutato

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:
1. Che cos'è Picato e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Picato
3. Come usare Picato
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Picato
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Picato e a cosa serve

Picato contiene il principio attivo ingenolo mebutato.
Questo medicinale è usato per il trattamento topico (sulla cute) della cheratosi attinica, chiamata anche cheratosi solare, negli adulti. La cheratosi attinica si presenta con aree di pelle grinzosa, che si possono presentare in persone che sono state esposte eccessivamente al sole nel corso della loro vita. Picato 150 microgrammi/grammo gel è usato per il trattamento della cheratosi attinica su viso e cuoio capelluto.

2. Cosa deve sapere prima di usare Picato

Non usi Picato
- Se è allergico all'ingenolo mebutato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Picato.
- Non metta Picato negli occhi. Si lavi accuratamente le mani dopo aver applicato il gel. Si lavi nuovamente le mani se le capita di toccare l'area dove ha applicato il gel. Faccia attenzione a non trasferire il gel dalla zona trattata negli occhi. In caso di contatto accidentale, rimuova il gel sciacquando gli occhi con abbondante acqua e richieda assistenza medica appena possibile.
- Non ingerisca questo medicinale. Beva una grande quantità di acqua se accidentalmente ingerisce questo medicinale e richieda assistenza medica.
- Si assicuri che la sua pelle sia guarita dall'applicazione di altri trattamenti o interventi chirurgici prima di usare questo medicinale. Non applichi Picato su ferite aperte o pelle lesionata.
- Questo medicinale è solo per uso esterno, non deve essere utilizzato in prossimità degli occhi, all'interno delle narici, all'interno delle orecchie o sulle labbra.

- Eviti il più possibile l'esposizione alla luce solare (comprese lampade solari e lettini abbronzanti).
- Faccia attenzione all'eventuale comparsa di nuove macchie rosse squamose, ferite aperte, noduli rialzati o verrucosi all'interno dell'area trattata. Se dovesse verificarsi una qualsiasi di queste lesioni, ne parli immediatamente con il medico.
- Questo medicinale è destinato a trattare un'area di 25 cm^2 per tre giorni.
- Non applichi una quantità di gel superiore a quella consigliata dal medico.
- Si aspetti di avere delle reazioni cutanee locali, come arrossamento e gonfiore, dopo il trattamento con questo medicinale (vedere paragrafo 4). Contatti il medico se queste reazioni cutanee locali diventano gravi.

Bambini e adolescenti
La cheratosi attinica non si manifesta nei bambini, e questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Picato
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Se precedentemente ha usato Picato o altri medicinali simili informi il medico prima di iniziare il trattamento.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. È preferibile evitare l'uso di Picato durante la gravidanza.
Durante l'allattamento, evitare il contatto fisico del bambino con l'area trattata per 6 ore dopo l'applicazione di questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Questo medicinale non influenza la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

3. Come usare Picato

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se le sono stati prescritti due diversi dosaggi per il trattamento di due aree differenti è necessario che si assicuri di usare il dosaggio prescritto nell'area corretta. Non applichi il 500 microgrammi/grammo gel sul viso o cuoio capelluto, in quanto ciò potrebbe portare a risposte cutanee locali intense.

- Il trattamento per la cheratosi attinica sul viso e sul cuoio capelluto prevede un tubetto di Picato 150 microgrammi/grammo gel (contenente 70 microgrammi di ingenolo mebutato) una volta al giorno per 3 giorni di seguito.

<u>Istruzioni per l'uso:</u>
- Apra un nuovo tubetto ogni volta che usa questo medicinale. Tolga il cappuccio dal tubetto subito prima dell'uso.
- Prema il tubetto lasciando fuoriuscire il gel sul dito di una mano.
- Applichi il contenuto di un tubetto su un'area di 25 cm^2 (es. 5 cm x 5 cm).
- Spalmi delicatamente il gel sulla superficie da trattare.
- Lasci asciugare l'area interessata per 15 minuti. Eviti di toccare l'area interessata per 6 ore dopo l'applicazione del medicinale.
- Lavi le mani con acqua e sapone immediatamente dopo l'applicazione del gel, e anche tra una applicazione e l'altra se sono stati prescritti due diversi dosaggi per due aree differenti. Se il trattamento interessa le mani, deve lavare solo la punta del dito che ha utilizzato per applicare il gel.

- Non applichi il medicinale immediatamente dopo aver fatto una doccia o meno di 2 ore prima di coricarsi.
- Non lavi le aree dove ha applicato il gel per almeno 6 ore dopo l'applicazione.
- Non tocchi la superficie trattata e non permetta ad altre persone o animali di toccarla per un periodo di 6 ore dopo l'applicazione del gel.
- Non copra l'area trattata con bendaggi occlusivi o impermeabili dopo l'applicazione di Picato.
- L'effetto completo di Picato può essere valutato dopo circa 8 settimane dal trattamento.

Se usa Picato per il trattamento del collo
Se più della metà dell'area di trattamento si trova nella parte *superiore* del collo:
– Usi Picato 150 microgrammi/grammo gel (viso e cuoio capelluto)
Se più della metà dell'area di trattamento si trova nella parte *inferiore* del collo:
– Usi Picato 500 microgrammi/grammo gel (tronco ed estremità)

Se usa più Picato di quanto deve
Lavi l'area con sapone e acqua. Contatti il medico o il farmacista se si manifestano gravi reazioni cutanee.

Se dimentica di usare Picato
Contatti il medico o il farmacista se dimentica di usare Picato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se si manifesta una reazione allergica che può includere gonfiore della bocca, della lingua o della gola quando utilizza questo medicinale. Questo effetto indesiderato non è comune.

Dopo aver usato questo medicinale, è probabile che la pelle sulla quale lo ha applicato tenda ad arrossarsi, spellarsi e formare delle croste. Questi effetti collaterali la maggior parte delle volte si manifestano entro un giorno dall'applicazione. Gli effetti collaterali possono peggiorare fino a 1 settimana dopo aver interrotto l'uso di questo medicinale. Questi di solito migliorano entro 2 settimane da quando ha iniziato il trattamento.

È possibile manifestare infezione cutanea nell'area di trattamento (è stata segnalata come un comune effetto collaterale, che può interessare fino a 1 persona su 10, nel trattare il viso e il cuoio capelluto).

Il gonfiore nella sede di applicazione è molto comune (è stato segnalato in più di 1 persona su 10).
Il gonfiore nella sede di applicazione sul viso o sul cuoio capelluto può interessare l'area dell'occhio.

Se i sintomi diventano più intensi oltre la prima settimana dopo aver interrotto l'uso di questo medicinale, oppure in caso di fuoruscita di pus, è possibile che vi sia un'infezione e dovrà contattare il medico o il farmacista.

Gli effetti indesiderati che si manifestano più frequentemente nel trattare il viso e il cuoio capelluto:

Effetti indesiderati molto comuni nell'area di trattamento, possono interessare più di 1 persona su 10:
Sull'area di trattamento:
- Alcuni strati esterni della pelle possono logorarsi (erosione)
- Bolle (vesciche, pustole)
- Spellatura (esfoliazione)
- Croste
- Arrossamento dovuto alla dilatazione dei piccoli vasi sanguigni (eritema)
- Dolore (incluso bruciore nella sede di applicazione)

Gli effetti indesiderati che si manifestano più frequentemente nel trattare il tronco e le estremità:

Effetti indesiderati molto comuni nell'area di trattamento, possono interessare più di 1 persona su 10:
Sull'area di trattamento:
- Alcuni strati esterni della pelle possono logorarsi (erosione)
- Bolle (vesciche, pustole)
- Spellatura (esfoliazione)
- Croste
- Arrossamento dovuto alla dilatazione dei piccoli vasi sanguigni (eritema)

Altri possibili effetti indesiderati nel trattare il viso e il cuoio capelluto:

Effetti indesiderati comuni, possono interessare fino ad 1 persona su 10:
Nell'area di trattamento:
- Prurito
- Irritazione

Altri effetti indesiderati:
- Gonfiore dell'area intorno agli occhi (edema periorbitario)
- Gonfiore (edema) della palpebra
- Mal di testa

Effetti indesiderati non comuni, possono interessare fino ad 1 persona su 100:
Nell'area trattata:
- Formicolio o sensazione di addormentamento (parestesia)
- Ulcere aperte
- Escrezione (secrezione) di fluidi
- Alterazione del colore della pelle (alterazione della pigmentazione)

Altri effetti indesiderati:
- Dolore all'occhio
- Lesione o irritazione della superficie dell'occhio (cornea, congiuntiva) a seguito di esposizione accidentale.

Effetti indesiderati rari, possono interessare fino ad 1 persona su 1000:
Nell'area trattata:
- Esiti cicatriziali

Altri possibili effetti indesiderati nel trattare il tronco e le estremità:

Effetti indesiderati comuni, possono interessare fino ad 1 persona su 10:
Nell'area di trattamento:
- Prurito
- Irritazione
- Dolore (incluso bruciore nella sede di applicazione)

Effetti indesiderati non comuni, possono interessare fino ad 1 persona su 100:
Nell'area trattata:
- Formicolio o sensazione di addormentamento (parestesia)
- Ulcere aperte
- Alterazione del colore della pelle (alterazione della pigmentazione)
- Calore

Altri effetti indesiderati:
- Lesione o irritazione della superficie dell'occhio (cornea, congiuntiva) a seguito di esposizione accidentale.

Effetti indesiderati rari, possono interessare fino ad 1 persona su 1000:
Nell'area trattata:
- Esiti cicatriziali

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Picato

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad e sul tubetto dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2ºC – 8ºC).

Esclusivamente monouso. I tubetti, una volta aperti, non devono essere riutilizzati.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Picato
- Il principio attivo è l'ingenolo mebutato. Ogni grammo di gel contiene 150 microgrammi di ingenolo mebutato. Ogni tubetto contiene 70 microgrammi di ingenolo mebutato in 0,47 grammi di gel.

- Gli altri componenti sono alcol isopropilico, idrossietilcellulosa, acido citrico monoidrato, sodio citrato, alcol benzilico, acqua depurata.

Descrizione dell'aspetto di Picato e contenuto della confezione
Picato 150 microgrammi/grammo gel è trasparente ed incolore e ogni confezione contiene 3 tubetti con 0,47 grammi di gel ciascuno.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irlanda

Produttore
LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road, Crumlin, Dublino 12
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

---

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Picato 500 microgrammi/grammo gel
ingenolo mebutato

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:
1. Che cos'è Picato e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Picato
3. Come usare Picato
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Picato
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Picato e a cosa serve

Picato contiene il principio attivo ingenolo mebutato.
Questo medicinale è usato per il trattamento topico (sulla cute) della cheratosi attinica, chiamata anche cheratosi solare, negli adulti. La cheratosi attinica si presenta con aree di pelle grinzosa, che si possono presentare in persone che sono state esposte eccessivamente al sole nel corso della loro vita. Picato 500 microgrammi/grammo gel è usato per il trattamento della cheratosi attinica su tronco, braccia, mani e gambe.

2. Cosa deve sapere prima di usare Picato

Non usi Picato
- Se è allergico all'ingenolo mebutato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Picato.
- Non metta Picato negli occhi. Si lavi accuratamente le mani dopo aver applicato il gel. Si lavi nuovamente le mani se le capita di toccare l'area dove ha applicato il gel. Faccia attenzione a non trasferire il gel dalla zona trattata negli occhi. In caso di contatto accidentale, rimuova il gel sciacquando gli occhi con abbondante acqua e richieda assistenza medica appena possibile.
- Non ingerisca questo medicinale. Beva una grande quantità di acqua se accidentalmente ingerisce questo medicinale e richieda assistenza medica.
- Si assicuri che la sua pelle sia guarita dall'applicazione di altri trattamenti o interventi chirurgici prima di usare questo medicinale. Non applichi Picato su ferite aperte o pelle lesionata.
- Questo medicinale è solo per uso esterno, non deve essere utilizzato in prossimità degli occhi, all'interno delle narici, all'interno delle orecchie o sulle labbra.

- Eviti il più possibile l'esposizione alla luce solare (comprese lampade solari e lettini abbronzanti).
- Faccia attenzione all'eventuale comparsa di nuove macchie rosse squamose, ferite aperte, noduli rialzati o verrucosi all'interno dell'area trattata. Se dovesse verificarsi una qualsiasi di queste lesioni, ne parli immediatamente con il medico.
- Questo medicinale è destinato a trattare un'area di 25 cm^2 per due giorni.
- Non applichi una quantità di gel superiore a quella consigliata dal medico.
- Si aspetti di avere delle reazioni cutanee locali, come arrossamento e gonfiore, dopo il trattamento con questo medicinale (vedere paragrafo 4). Contatti il medico se queste reazioni cutanee locali diventano gravi.

Bambini e adolescenti
La cheratosi attinica non si manifesta nei bambini, e questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Picato
Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Se precedentemente ha usato Picato o altri medicinali simili informi il medico prima di iniziare il trattamento.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. È preferibile evitare l'uso di Picato durante la gravidanza.
Durante l'allattamento, evitare il contatto fisico del bambino con l'area trattata per 6 ore dopo l'applicazione di questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Questo medicinale non influenza la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

3. Come usare Picato

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se le sono stati prescritti due diversi dosaggi per il trattamento di due aree differenti è necessario che si assicuri di usare il dosaggio prescritto nell'area corretta. Non applichi il 500 microgrammi/grammo gel sul viso o cuoio capelluto, in quanto ciò potrebbe portare a risposte cutanee locali intense.

- Il trattamento per la cheratosi attinica su tronco, braccia, mani e gambe prevede un tubetto di Picato 500 microgrammi/grammo gel (contenente 235 microgrammi di ingenolo mebutato) una volta al giorno per 2 giorni di seguito.

<u>Istruzioni per l'uso:</u>
- Apra un nuovo tubetto ogni volta che usa questo medicinale. Tolga il cappuccio dal tubetto subito prima dell'uso.
- Prema il tubetto lasciando fuoriuscire il gel sul dito di una mano.
- Applichi il contenuto di un tubetto su un'area di 25 cm^2 (es. 5 cm x 5 cm).
- Spalmi delicatamente il gel sulla superficie da trattare.
- Lasci asciugare l'area interessata per 15 minuti. Eviti di toccare l'area interessata per 6 ore dopo l'applicazione del medicinale.
- Lavi le mani con acqua e sapone immediatamente dopo l'applicazione del gel e anche tra una applicazione e l'altra se sono stati prescritti due diversi dosaggi per due aree differenti. Se il trattamento interessa le mani, deve lavare solo la punta del dito che ha utilizzato per applicare il gel.

- Non applichi il medicinale immediatamente dopo aver fatto una doccia o meno di 2 ore prima di coricarsi.
- Non lavi le aree dove ha applicato il gel per almeno 6 ore dopo l'applicazione.
- Non tocchi la superficie trattata e non permetta ad altre persone o animali di toccarla per un periodo di 6 ore dopo l'applicazione del gel.
- Non copra l'area trattata con bendaggi occlusivi o impermeabili dopo l'applicazione di Picato.
- L'effetto completo di Picato può essere valutato dopo circa 8 settimane dal trattamento.

Se usa Picato per il trattamento del collo
Se più della metà dell'area di trattamento si trova nella parte *superiore* del collo:
– Usi Picato 150 microgrammi/grammo gel (viso e cuoio capelluto)
Se più della metà dell'area di trattamento si trova nella parte *inferiore* del collo:
– Usi Picato 500 microgrammi/grammo gel (tronco ed estremità).

Se usa più Picato di quanto deve
Lavi l'area con sapone e acqua. Contatti il medico o il farmacista se si si manifestano gravi reazioni cutanee.

Se dimentica di usare Picato
Contatti il medico o il farmacista se dimentica di usare Picato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se si manifesta una reazione allergica che può includere gonfiore della bocca, della lingua o della gola quando utilizza questo medicinale. Questo effetto indesiderato non è comune.

Dopo aver usato questo medicinale, è probabile che la pelle sulla quale lo ha applicato tenda ad arrossarsi, spellarsi e formare delle croste. Questi effetti collaterali la maggior parte delle volte si manifestano entro un giorno dall'applicazione. Gli effetti collaterali possono peggiorare fino a 1 settimana dopo aver interrotto l'uso di questo medicinale. Questi di solito migliorano entro 4 settimane da quando ha iniziato il trattamento.

È possibile manifestare infezione cutanea nell'area di trattamento (è stata segnalata come un comune effetto collaterale, che può interessare fino a 1 persona su 10, nel trattare il viso e il cuoio capelluto).

Il gonfiore nella sede di applicazione è molto comune (è stato segnalato in più di 1 persona su 10).
Il gonfiore nella sede di applicazione sul viso o sul cuoio capelluto può interessare l'area dell'occhio.

Se i sintomi diventano più intensi oltre la prima settimana dopo aver interrotto l'uso di questo medicinale, oppure in caso di fuoruscita di pus, è possibile che vi sia un'infezione e dovrà contattare il medico o il farmacista.

Gli effetti indesiderati che si manifestano più frequentemente nel trattare il viso e il cuoio capelluto:

Effetti indesiderati molto comuni nell'area di trattamento, possono interessare più di 1 persona su 10:
Sull'area di trattamento:
- Alcuni strati esterni della pelle possono logorarsi (erosione)
- Bolle (vesciche, pustole)
- Spellatura (esfoliazione)
- Croste
- Arrossamento dovuto alla dilatazione dei piccoli vasi sanguigni (eritema)
- Dolore (incluso bruciore nella sede di applicazione)

Gli effetti indesiderati che si manifestano più frequentemente nel trattare il tronco e le estremità:

Effetti indesiderati molto comuni nell'area di trattamento, possono interessare più di 1 persona su 10:
Sull'area di trattamento:
- Alcuni strati esterni della pelle possono logorarsi (erosione)
- Bolle (vesciche, pustole)
- Spellatura (esfoliazione)
- Croste
- Arrossamento dovuto alla dilatazione dei piccoli vasi sanguigni (eritema)

Altri possibili effetti indesiderati nel trattare il viso e il cuoio capelluto:

Effetti indesiderati comuni, possono interessare fino ad 1 persona su 10:
Nell'area di trattamento:
- Prurito
- Irritazione

Altri effetti indesiderati:
- Gonfiore dell'area intorno agli occhi (edema periorbitario)
- Gonfiore (edema) della palpebra
- Mal di testa

Effetti indesiderati non comuni, possono interessare fino ad 1 persona su 100:
Nell'area trattata:
- Formicolio o sensazione di addormentamento (parestesia)
- Ulcere aperte
- Escrezione (secrezione) di fluidi
- Alterazione del colore della pelle (alterazione della pigmentazione)

Altri effetti indesiderati:
- Dolore all'occhio
- Lesione o irritazione della superficie dell'occhio (cornea, congiuntiva) a seguito di esposizione accidentale.

Effetti indesiderati rari, possono interessare fino ad 1 persona su 1000:
Nell'area trattata:
- Esiti cicatriziali

Altri possibili effetti indesiderati nel trattare il tronco e le estremità:

Effetti indesiderati comuni, possono interessare fino ad 1 persona su 10:
Nell'area di trattamento:
- Prurito
- Irritazione
- Dolore (incluso bruciore nella sede di applicazione)

Effetti indesiderati non comuni, possono interessare fino ad 1 persona su 100:
Nell'area trattata:
- Formicolio o sensazione di addormentamento (parestesia)
- Ulcere aperte
- Alterazione del colore della pelle (alterazione della pigmentazione)
- Calore

Altri effetti indesiderati:
- Lesione o irritazione della superficie dell'occhio (cornea, congiuntiva) a seguito di esposizione accidentale.

Effetti indesiderati rari, possono interessare fino ad 1 persona su 1000:
Nell'area trattata:
- Esiti cicatriziali

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Picato

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad e sul tubetto dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2ºC – 8ºC).

Esclusivamente monouso. I tubetti, una volta aperti, non devono essere riutilizzati.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Picato
- Il principio attivo è l'ingenolo mebutato. Ogni grammo di gel contiene 500 microgrammi di ingenolo mebutato. Ogni tubetto contiene 235 microgrammi di ingenolo mebutato in 0,47 grammi di gel.

- Gli altri componenti sono alcol isopropilico, idrossietilcellulosa, acido citrico monoidrato, sodio citrato, alcol benzilico, acqua depurata.

Descrizione dell'aspetto di Picato e contenuto della confezione
Picato 500 microgrammi/grammo gel è trasparente ed incolore e ogni confezione contiene 2 tubetti con 0,47 grammi di gel ciascuno.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irlanda

Produttore
LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road, Crumlin, Dublino 12
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

---

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per l'ingenolo mebutato, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Tenendo conto dello scopo del trattamento per la cheratosi attinica, che è la prevenzione del cancro cutaneo, e considerando il numero di casi di tumore della pelle riferiti ad ingenolo mebutato negli studi clinici e post-marketing, il PRAC ha serie preoccupazioni riguardo l'impatto del rischio di tumori cutanei nel rapporto rischio/beneficio di Picato. Il PRAC è dell'opinione che sia necessaria una accurata revisione dell'impatto di tutti i dati disponibili correlati ai tumori della pelle, includendo i risultati dello studio LP0041-63, sul rapporto rischio/beneficio di Picato. Inoltre, le informazioni sul medicinale devono essere modificate riguardo l'uso di ingenolo mebutato e il rischio di cancro cutaneo. Il PRAC concorda sulla necessità di una DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) al fine di mitigare questo rischio.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sull'ingenolo mebutato, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti ingenolo mebutato sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.