

**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 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 chiaro 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.

##### *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).

#### Modo di somministrazione

Il contenuto di un tubetto copre un'area di 25 cm<sup>2</sup> (ad es. 5 cm x 5 cm). Il contenuto del tubetto deve essere applicato su un'area di trattamento di 25 cm<sup>2</sup>. 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<sup>2</sup>.

Esclusivamente monouso.

Per il trattamento del collo: se più di metà dell'area di trattamento è situata nella parte superiore del collo, occorre utilizzare la posologia per il viso e il cuoio capelluto. Se più di metà dell'area di trattamento è situata nella parte inferiore del collo, occorre utilizzare 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 il 500µg/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.

L'effetto terapeutico ottimale può essere determinato 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.

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

### **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).

### 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 suo 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. I pazienti hanno ricevuto un trattamento localizzato (un'area di 25 cm<sup>2</sup>) 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 ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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.

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

\*: 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 monitoraggio 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<sup>2</sup> 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).

	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 <sup>a</sup>	42,2% <sup>d</sup>	3,7%	34,1% <sup>d</sup>	4,7%
Tasso di guarigione clinica parziale <sup>b</sup> (≥75%)	63,9% <sup>d</sup>	7,4%	49,1% <sup>d</sup>	6,9%
% di Riduzione Mediana <sup>c</sup>	83%	0%	75%	0%

<sup>a</sup> Per tasso di guarigione clinica completa si intende la percentuale di pazienti senza lesioni da cheratosi attinica clinicamente visibili nell'area di trattamento.  
<sup>b</sup> 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.  
<sup>c</sup> Riduzione percentuale (%) mediana delle lesioni da cheratosi attinica rispetto al *basale*.  
<sup>d</sup>  $p < 0,001$ ; 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).

	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%)

	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 <sup>a</sup>	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)
<sup>a</sup> 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).

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

<b>Tabella 6 Guarigione completa<sup>a</sup> del campo a 8 settimane dopo la randomizzazione e al Mese 12</b>				
	<b>Campo con lesioni resistenti<sup>c</sup></b>		<b>Campo con lesioni recidivanti<sup>d</sup></b>	
	<b>Picato 150 µg/g gel (n=92)</b>	<b>Veicolo (n=49)</b>	<b>Picato 150 µg/g gel (n=42)</b>	<b>Veicolo (n=20)</b>
8 settimane dopo la randomizzazione	47% (43) (p=0,001 <sup>b</sup> )	18% (9)	60% (25) (p=0,013 <sup>b</sup> )	25% (5)
Mese 12	18% (17) (p=0,016 <sup>b</sup> )	4% (2)	31% (13) (p=0,10 <sup>b</sup> )	15% (3)

<sup>a</sup> 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.  
<sup>b</sup> 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.  
<sup>c</sup> Pazienti in cui il primo ciclo di trattamento non ha portato alla completa guarigione di tutte le cheratosi attiniche nell'area di trattamento.  
<sup>d</sup> 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<sup>2</sup>.

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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> sul tronco e sulle estremità.

#### Popolazione pediatrica

L'Agencia 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. 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/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 (2°C – 8°C).  
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 Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danimarca  
+45 4494 5888

## **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

## **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 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 chiaro 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.

##### *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).

#### Modo di somministrazione

Il contenuto di un tubetto copre un'area di 25 cm<sup>2</sup> (ad es. 5 cm x 5 cm). Il contenuto del tubetto deve essere applicato su un'area di trattamento di 25 cm<sup>2</sup>. 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<sup>2</sup>.

Esclusivamente monouso.

Per il trattamento del collo: se più di metà dell'area di trattamento è situata nella parte superiore del collo, occorre utilizzare la posologia per il viso e il cuoio capelluto. Se più di metà dell'area di trattamento è situata nella parte inferiore del collo, occorre utilizzare 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 il 500 µg/g gel sul viso o sul cuoio capelluto poiché 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.

L'effetto terapeutico ottimale può essere determinato 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.

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

### **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).

### 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 suo 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. I pazienti hanno ricevuto un trattamento localizzato (un'area di 25 cm<sup>2</sup>) 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 ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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.

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

\*: 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 monitoraggio 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<sup>2</sup> 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).

	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 <sup>a</sup>	42,2% <sup>d</sup>	3,7%	34,1% <sup>d</sup>	4,7%
Tasso di guarigione clinica parziale <sup>b</sup> (≥75%)	63,9% <sup>d</sup>	7,4%	49,1% <sup>d</sup>	6,9%
% di Riduzione Mediana <sup>c</sup>	83%	0%	75%	0%

<sup>a</sup> Per tasso di guarigione clinica completa si intende la percentuale di pazienti senza lesioni da cheratosi attinica clinicamente visibili nell'area di trattamento.  
<sup>b</sup> 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.  
<sup>c</sup> Riduzione percentuale (%) mediana delle lesioni da cheratosi attinica rispetto al *basale*.  
<sup>d</sup>  $p < 0,001$ ; 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).

	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%)

	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 <sup>a</sup>	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)
<sup>a</sup> 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).

<b>Tabella 5 Tasso di recidiva di lesioni da cheratosi attinica</b>		
	<b>Picato 150 µg /g gel Viso e cuoio capelluto (n=108 )</b>	<b>Picato 500 µg /g gel Tronco ed estremità (n=76<sup>c</sup> )</b>
Tasso di recidiva a 12 mesi Stima KM (IC 95%) <sup>a</sup>	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Tasso di recidiva basato sulla lesione <sup>b</sup> a 12 mesi Media (DS)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
<sup>a</sup> 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.		
<sup>b</sup> 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 <i>basale</i> nei precedenti studi di fase III.		
<sup>c</sup> 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<sup>2</sup> 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.

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

<sup>a</sup> 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.  
<sup>b</sup> 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.  
<sup>c</sup> Pazienti in cui il primo ciclo di trattamento non ha portato alla completa guarigione di tutte le cheratosi attiniche nell'area di trattamento.  
<sup>d</sup> 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<sup>2</sup>.

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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> sul tronco e sulle estremità.

### 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. 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/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 (2°C – 8°C).  
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 Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danimarca  
+45 4494 5888

### **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

### **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**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **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 per i 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).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**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 Pharma A/S  
 Industriparken 55  
 DK-2750 Ballerup  
 Danimarca

**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

**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 Pharma A/S  
 Industriparken 55  
 DK-2750 Ballerup  
 Danimarca

**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

**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 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**

- 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).

- Questo medicinale è destinato a trattare un'area di 25 cm<sup>2</sup> per tre giorni. Si attenga strettamente a questa istruzione.
- 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 dovrebbe 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 assicurino di usare il dosaggio prescritto nell'area corretta.

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

#### Istruzioni per l'uso:

- 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<sup>2</sup> (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 più Picato di quanto deve**

Contatti il medico o il farmacista se ha usato più Picato di quanto deve.

#### **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.

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 fuoriuscita 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)
- Gonfiore
- 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)
- Gonfiore
- 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
- Reazioni allergiche che possono includere gonfiore della bocca, della lingua o della gola
- Lesione o irritazione della superficie dell'occhio (cornea, congiuntiva) a seguito di esposizione accidentale.

**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:

- Reazioni allergiche che possono includere gonfiore della bocca, della lingua o della gola



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

### **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 (2°C – 8°C).

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

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi 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 g 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/g gel è chiaro ed incolore e ogni confezione contiene 3 tubetti con 0,47 g di gel ciascuno.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Danimarca

#### **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

#### **Lietuva**

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

**България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

**Česká republika**

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

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

LEO Pharma  
Tél: +33 1 3014 4000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

LEO Pharma  
Tel: +353 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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

**Malta**

PHARMA-COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma Romania  
Tel: +40 213121963

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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 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 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**

- 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).

- Questo medicinale è destinato a trattare un'area di 25 cm<sup>2</sup> per due giorni. Si attenga strettamente a questa istruzione.
- 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 dovrebbe 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.

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

#### Istruzioni per l'uso:

- 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<sup>2</sup> (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 più Picato di quanto deve**

Contatti il medico o il farmacista se ha usato più Picato di quanto deve.

### **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.

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 fuoriuscita 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)
- Gonfiore
- 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)
- Gonfiore
- 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
- Reazioni allergiche che possono includere gonfiore della bocca, della lingua o della gola
- Lesione o irritazione della superficie dell'occhio (cornea, congiuntiva) a seguito di esposizione accidentale.

**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:

- Reazioni allergiche che possono includere gonfiore della bocca, della lingua o della gola

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

### **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 (2°C – 8°C).

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

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi 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 g 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/g gel è chiaro ed incolore e ogni confezione contiene 2 tubetti con 0,47 g di gel ciascuno.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Danimarca

#### **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

**Lietuva**  
LEO Pharma A/S



Tél/Tel: +32 3 740 7868

**България**

Borola Ltd

Тел.: +359 2 9156 136

**Česká republika**

LEO Pharma s.r.o.

Tel: +420 225 992 272

**Danmark**

LEO Pharma AB

Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH

Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

**Ελλάδα**

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 68 34322

**España**

Laboratorios LEO Pharma, S.A.

Tel: +34 93 221 3366

**France**

LEO Pharma

Tél: +33 1 3014 4000

**Hrvatska**

Remedia d.o.o.

Tel.: +385 1 3778 770

**Ireland**

LEO Pharma

Tel: +353 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

Tel: +45 44 94 58 88

**Luxembourg/Luxemburg**

LEO Pharma N.V./S.A

Tél/Tel: +32 3 740 7868

**Magyarország**

LEO Pharma

Tel: +36 1 888 0525

**Malta**

PHARMA-COS LTD

Tel: +356 2144 1870

**Nederland**

LEO Pharma B.V.

Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS

Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH

Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

LEO Pharma Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 244 18 40

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.

Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma Romania

Tel: +40 213121963

**Slovenija**

PHARMAGAN d.o.o.

Tel: +386 4 2366 700

**Slovenská republika**

LEO Pharma s.r.o.

Tel: +421 2 5939 6236

**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 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 (PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per ingenolo mebutato, le conclusioni scientifiche del CHMP sono le seguenti:

A seguito di una revisione cumulativa, sono stati documentati casi fortemente indicativi di ipersensibilità ad ingenolo mebutato, compresi casi con caratteristiche di angioedema. Si ritiene che le informazioni sul medicinale devono essere aggiornate al fine di aggiungere ipersensibilità incluso angioedema.

Inoltre, a seguito di segnalazioni di congiuntivite da agenti chimici ed ustioni corneali conseguenti al contatto accidentale di ingenolo mebutato con gli occhi, le informazioni sul medicinale devono essere aggiornate al fine di fornire ai medici prescrittori e ai pazienti avvertenze riguardanti questo rischio.

Inoltre, sono state ricevute segnalazioni post-marketing di modifica della pigmentazione, sia ipo che iperpigmentazione, conseguente all'uso di ingenolo mebutato. In alcuni casi, i cambiamenti restano irrisolti per più di un anno successivo al trattamento. A seguito di una revisione cumulativa da parte del titolare, il PRAC ha convenuto che le informazioni sul medicinale devono essere aggiornate per aggiungere questo effetto indesiderato.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nel PSUR esaminato, il PRAC ritiene che siano giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti ingenolo mebutato.

Il CHMP concorda con le conclusioni del PRAC.

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

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

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