

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Picato 150 mikrogramów/gram żelu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Przezroczysty, bezbarwny żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Rogowacenie słoneczne na twarzy i owłosionej skórze głowy u dorosłych

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.1).

Sposób stosowania

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

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

Do jednorazowego użycia.

Leczenie szyi: jeżeli więcej niż połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana na górnej części szyi, należy zastosować takie samo dawkowanie jak na skórze twarzy i owłosionej skórze głowy. Jeżeli więcej niż połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana na dolnej części szyi, należy zastosować takie samo dawkowanie jak na skórze tułowia i kończyn.

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Narażenie oczu na lek

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

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

Spożycie

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

Ogólne

Nie zaleca się stosowania produktu Picato dopóty, dopóki skóra nie zagoi się po uprzednim leczeniu jakimkolwiek produktem leczniczym czy leczeniu chirurgicznym i nie należy stosować go na otwarte rany lub na uszkodzoną skórę, gdzie bariera skórna jest naruszona. Produktu Picato nie należy stosować w okolicy oczu, wewnątrz nozdrzy, wewnątrz ucha lub na usta.

Miejscowe odpowiedzi skórne

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

Ekspozycja na światło słoneczne

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

Postępowanie w rogowaceniu słonecznym

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ingenolu mebutynianu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

miejscowa odpowiedź skórna. Infekcja w miejscu aplikacji była raportowana w przypadku leczenia twarzy i owłosionej skóry głowy.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

Częstość została zdefiniowana według następujących kryteriów: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

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

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

*** : W tym pieczenie w miejscu aplikacji.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Obserwacja długotrwała

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

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

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

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

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

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

^a Całkowite ustąpienie zmian było definiowane jako odsetek pacjentów bez (zero) kliniczne widocznych zmian rogowacenia słonecznego w miejscu leczonym.

^b Częściowe ustąpienie zmian było definiowane jako procent pacjentów u których ustąpiło 75% lub więcej wyjściowych zmian rogowacenia słonecznego.

^c Mediana procentowa (%) redukcji zmian rogowacenia słonecznego w porównaniu do stanu wyjściowego.

^d p<0.001; porównanie z podłożem poprzez logistyczną regresję z leczeniem, badaniem i lokalizacją

anatomiczną.

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

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

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

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

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

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

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

Skuteczność długotrwała

Trzy prospektywne, długotrwałe badania obserwacyjne z roczną obserwacją przeprowadzono w celu oceny utrzymywania się skuteczności na podstawie obserwacji nawrotu zmian rogowacenia słonecznego w leczonych miejscach i bezpieczeństwa pacjentów, którzy byli leczeni produktem Picato. Do jednego badania włączono pacjentów leczonych produktem Picato w dawce 150 µg/g na twarzy i owłosionej skórze głowy przez 3 dni i do dwóch badań włączono pacjentów leczonych produktem Picato w dawce 500 µg/g na tułowie i kończynach przez 2 dni. Jedynie pacjenci, u których

doszło do całkowitego ustąpienia zmian na powierzchni leczonej na zakończenie 3 fazy badania (57 dzień) zostali zakwalifikowani do obserwacji długotrwałej. Pacjenci byli obserwowani co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy (patrz tabela 5).

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

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

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

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

Ryzyko progresji do raka płaskonabłonkowego

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

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

Doświadczenia z więcej niż jednym cyklem leczenia

W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym podłożem, w do dwóch cyklach leczenia produktem Picato 150 µg/g wzięło udział 450 pacjentów ze stwierdzonymi zmianami rogowacenia słonecznego w liczbie od 4 do 8 na 25 cm² leczonej powierzchni twarzy lub owłosionej skóry głowy. Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia nie doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian rogowacenia słonecznego po 8 tygodniach, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kolejny cykl leczenia produktem Picato lub otrzymującej podłoże. Pacjentów, u których pierwszy cykl leczenia doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian badano w 26 i 44 tygodniu i w przypadku nawrotu zmian losowo przydzielono do drugiego cyklu leczenia. U wszystkich pacjentów po 8 tygodniach od randomizacji oceniano skuteczność leczenia. W pierwszym cyklu leczenia przeprowadzanym jako próba otwarta, całkowite ustąpienie zmian uzyskano w 62% (277/450). Wyniki próby ślepej z randomizacją drugiego cyklu leczenia przedstawiono w tabeli 6.

	Powierzchnia oporna^c		Powierzchnia z nawrotem^d	
	Picato 150 µg/g żel (n= 92)	Podłoże (n=49)	Picato 150 µg/g żel (n=42)	Podłoże (n=20)
8 tygodni po randomizacji	47% (43) (p=0.001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0.013 ^b)	25% (5)

12 miesiąc	18% (17) (p=0.016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0.10 ^b)	15% (3)
^a Całkowite ustąpienie zmian było definiowane jako odsetek pacjentów bez (zero) klinicznie widocznych zmian rogowacenia słonecznego w miejscu leczonym. ^b Test Cochrańa-Mantela-Haenszela z produktem Picato żel 150 µg/g w porównaniu do podłoża dostosowany do lokalizacji anatomicznej (twarz/owłosiona skóra głowy) i kraju. ^c Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia nie doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian rogowacenia słonecznego na leczonej powierzchni. ^d Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian, u których wystąpił nawrót na leczonej powierzchni w tygodniu 26 lub 44.				

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

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

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

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

Doświadczenia w leczeniu dużych powierzchni

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

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w wieku podeszłym

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
+45 4494 5888

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

EU/1/12/796/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Picato 500 mikrogramów/gram żelu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Przezroczysty, bezbarwny żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Rogowacenie słoneczne na tułowi i kończynach u dorosłych

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.1).

Sposób stosowania

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

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

Do jednorazowego użycia.

Leczenie szyi: jeżeli więcej niż połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana na górnej części szyi należy zastosować takie samo dawkowanie jak na skórze twarzy i owłosionej skórze głowy. Jeżeli więcej niż połowa leczonej powierzchni jest zlokalizowana na dolnej części szyi, należy zastosować takie samo dawkowanie jak na skórze tułowia i kończyn.

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Narażenie oczu na lek

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

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

Spożycie

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

Ogólne

Nie zaleca się stosowania produktu Picato dopóty, dopóki skóra nie zagoi się po uprzednim leczeniu jakimkolwiek produktem leczniczym czy leczeniu chirurgicznym i nie należy stosować go na otwarte rany lub na uszkodzoną skórę, gdzie bariera skórna jest naruszona. Produktu Picato nie należy stosować w okolicy oczu, wewnątrz nozdrzy, wewnątrz ucha lub na usta.

Miejscowe odpowiedzi skórne

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

Ekspozycja na światło słoneczne

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

Postępowanie w rogowaceniu słonecznym

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ingenolu mebutynianu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

miejskowa odpowiedź skórna. Infekcja w miejscu aplikacji była raportowana w przypadku leczenia twarzy i owłosionej skóry głowy.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

Częstość została zdefiniowana według następujących kryteriów:

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

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

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

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

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

***: W tym pieczenie w miejscu aplikacji.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Obserwacja długotrwała

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

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

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

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

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

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

^a Całkowite ustąpienie zmian było definiowane jako odsetek pacjentów bez (zero) kliniczne widocznych zmian rogowacenia słonecznego w miejscu leczonym.

^b Częściowe ustąpienie zmian było definiowane jako procent pacjentów u których ustąpiło 75% lub więcej *wyjściowych* zmian rogowacenia słonecznego.

^c Mediana procentowa (%) redukcji zmian rogowacenia słonecznego w porównaniu do stanu *wyjściowego*.

^d p<0.001; porównanie z podłożem poprzez logistyczną regresję z leczeniem, badaniem i lokalizacją anatomiczną.

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

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

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

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

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

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

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

Skuteczność długotrwała

Trzy prospektywne, długotrwałe badania obserwacyjne z roczną obserwacją przeprowadzono w celu oceny utrzymywania się skuteczności na podstawie obserwacji nawrotu zmian rogowacenia słonecznego w leczonych miejscach i bezpieczeństwa pacjentów, którzy byli leczeni produktem Picato. Do jednego badania włączono pacjentów leczonych produktem Picato w dawce 150 µg/g na twarzy i owłosionej skórze głowy przez 3 dni i do dwóch badań włączono pacjentów leczonych produktem Picato w dawce 500 µg/g na tułowie i kończynach przez 2 dni. Jedynie pacjenci, u których

doszło do całkowitego ustąpienia zmian na powierzchni leczonej na zakończenie 3 fazy badania (57 dzień) zostali zakwalifikowani do obserwacji długotrwałej. Pacjenci byli obserwowani co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy (patrz tabela 5).

	Picato 150 µg/g żel Twarz i owłosiona skóra głowy (n=108)	Picato 500 µg/g żel Tułów i kończyny (n=76^c)
Częstość nawrotów w ciągu 12 miesięcy estymator KM (95% CI) ^a	53,9% (44.6-63.7)	56,0% (45,1-67,6)
Częstość nawrotów zmiany ^b 12 miesięcy Średnia (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

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

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

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

Ryzyko progresji do raka płaskonabłonkowego

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

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

Doświadczenia z więcej niż jednym cyklem leczenia

W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym podłożem w do dwóch cyklach leczenia produktem Picato 150 µg/g wzięło udział 450 pacjentów ze stwierdzonymi zmianami rogowacenia słonecznego w liczbie od 4 do 8 na 25 cm² leczonej powierzchni twarzy lub owłosionej skóry głowy. Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia nie doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian rogowacenia słonecznego po 8 tygodniach, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kolejny leczenia produktem Picato lub otrzymującej podłoże. Pacjentów, u których pierwszy cykl leczenia doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian badano w 26 i 44 tygodniu i w przypadku nawrotu zmian losowo przydzielono do drugiego cyklu leczenia. U wszystkich pacjentów po 8 tygodniach od randomizacji oceniano skuteczność leczenia. W pierwszym cyklu leczenia, przeprowadzanym jako próba otwarta, całkowite ustąpienie zmian uzyskano w 62% (277/450). Wyniki próby ślepej z randomizacją drugiego cyklu leczenia przedstawiono w tabeli 6.

	Powierzchnia oporna^c		Powierzchnia z nawrotem^d	
	Picato 150 µg/g żel (n= 92)	Podłoże (n=49)	Picato 150 µg/g żel (n=42)	Podłoże (n=20)
8 tygodni po randomizacji	47% (43) (p=0.001 ^b)	18% (9)	60% (25) (p=0.013 ^b)	25% (5)

12 miesiąc	18% (17) (p=0.016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0.10 ^b)	15% (3)
^a Całkowite ustąpienie zmian było definiowane jako odsetek pacjentów bez (zero) klinicznie widocznych zmian rogowacenia słonecznego w miejscu leczonym. ^b Test Cochrańa-Mantela-Haenszela z produktem Picato żel 150 µg/g w porównaniu do podłoża dostosowany do lokalizacji anatomicznej (twarz/owłosiona skóra głowy) i kraju. ^c Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia nie doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian rogowacenia słonecznego na leczonej powierzchni. ^d Pacjenci, u których pierwszy cykl leczenia doprowadził do całkowitego ustąpienia zmian, u których wystąpił nawrót na leczonej powierzchni w tygodniu 26 lub 44.				

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

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

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

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

Doświadczenia w leczeniu dużych powierzchni

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

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w wieku podeszłym

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
+45 4494 5888

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

EU/1/12/796/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

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