

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Picato 150 microgrammi/grammo gel

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel trasparente incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Cheratosi attinica sul viso e cuoio capelluto negli adulti*

Un tubetto di Picato 150 µg/g gel (contenente 70 µg di ingenolo mebutato) deve essere applicato una volta al giorno sull'area interessata per 3 giorni consecutivi.

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

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

##### *Popolazione pediatrica*

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

##### *Popolazione anziana*

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

##### *Pazienti immunocompromessi*

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

### Modo di somministrazione

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

Spremere il tubetto facendo fuoriuscire il gel sulla punta di un dito e distribuire il gel stesso in modo uniforme sull'intera area da trattare, lasciandolo asciugare per 15 minuti. Il contenuto di un tubetto deve essere utilizzato per una superficie di trattamento di 25 cm<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, Picato 150 µg/g gel deve essere utilizzato seguendo la posologia per il viso e il cuoio capelluto. Se più di metà dell'area di trattamento è situata nella parte inferiore del collo, Picato 500 µg/g deve essere utilizzato seguendo la posologia per il tronco e le estremità.

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Esposizione degli occhi

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

#### Ingestione

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

#### Generali

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

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

#### Risposte cutanee locali

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

#### Esposizione solare

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

#### Cheratoacantoma, carcinoma basocellulare, malattia di Bowen, carcinoma a cellule squamose.

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

#### Gestione della cheratosi attinica

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità con ingenolo mebutato.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

##### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta l'esposizione a Picato 150 µg/g o 500 µg/g in 499 pazienti con cheratosi attinica trattati in quattro studi di fase III controllati con veicolo che hanno arruolato un totale di 1.002 pazienti e i casi riportati dopo la commercializzazione. I pazienti hanno ricevuto un trattamento localizzato (un'area di 25 cm<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
Esiti cicatriziali nella sede di applicazione	Raro	Raro

\*: Il gonfiore nella sede di applicazione sul viso o sul cuoio capelluto può interessare l'area dell'occhio

\*\* : Esposizione accidentale degli occhi: Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di congiuntivite chimica e ustione corneale collegati ad una esposizione accidentale degli occhi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per la prevenzione dell'esposizione degli occhi)

\*\*\*: Incluso bruciore nella sede di applicazione.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

### Follow-up a lungo termine

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un 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-ipertrrofiche 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).

<b>Tabella 2 Percentuali di soggetti con guarigione clinica completa e parziale e percentuale mediana(%) di riduzione delle lesioni nella cheratosi attinica</b>				
	<b>Viso e cuoio capelluto</b>		<b>Tronco ed estremità</b>	
	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Veicolo (n=270)</b>	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Veicolo (n=232)</b>
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).

<b>Tabella 3 Numero e percentuale (IC 95%) di soggetti che hanno raggiunto una guarigione completa e parziale al giorno 57 per localizzazione anatomica viso e cuoio capelluto</b>				
	<b>Guarigione completa</b>		<b>Guarigione parziale (≥75%)</b>	
	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Veicolo (n=270)</b>	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Veicolo (n=270)</b>
Viso	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Cuoio capelluto	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

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



	Guarigione completa		Guarigione parziale ( $\geq 75\%$ )	
	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226)	Veicolo (n=232)	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (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  $\mu\text{g/g}$  per 3 giorni o del trattamento con Picato 500  $\mu\text{g/g}$  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  $\mu\text{g/g}$  su viso o cuoio capelluto per 3 giorni, mentre due studi comprendevano pazienti trattati con Picato 500  $\mu\text{g/g}$  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).

	Picato 150 $\mu\text{g/g}$ gel Viso e cuoio capelluto (n=108)	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ gel Tronco ed estremità (n=76 <sup>c</sup> )
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 *basale* 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.

	Campo con lesioni resistenti <sup>c</sup>		Campo con lesioni recidivanti <sup>d</sup>	
	Picato 150 µg/g gel (n=92)	Veicolo (n=49)	Picato 150 µg/g gel (n=42)	Veicolo (n=20)
8 settimane dopo la randomizzazione	47% (43) (p=0,001 <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.

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

### Popolazione pediatrica

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

### Popolazione anziana

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### Assorbimento

Non è stato rilevato assorbimento sistemico né in corrispondenza né al di sopra del limite di rilevabilità minimo (0,1 ng/ml) quando Picato 500 µg/g, nella quantità di 4 tubetti, è stato applicato per il trattamento della cheratosi attinica su un'area di 100 cm<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 Laboratories Ltd.  
285 Cashel Road  
Crumlin, Dublin 12  
Irlanda

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

EU/1/12/796/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

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

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Picato 500 microgrammi/grammo gel

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel trasparente incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Cheratosi attinica sul tronco e le estremità negli adulti*

Un tubetto di Picato 500 µg/g gel (contenente 235 µg di ingenolo mebutato) deve essere applicato una volta al giorno sull'area interessata per 2 giorni consecutivi.

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

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

##### *Popolazione pediatrica*

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

##### *Popolazione anziana*

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

##### *Pazienti immunocompromessi*

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

### Modo di somministrazione

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

Spremere il tubetto facendo fuoriuscire il gel sulla punta di un dito e distribuire il gel stesso in modo uniforme sull'intera area da trattare, lasciandolo asciugare per 15 minuti. Il contenuto di un tubetto deve essere utilizzato per una superficie di trattamento di 25 cm<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, Picato 150 µg/g gel deve essere utilizzato seguendo la posologia per il viso e il cuoio capelluto. Se più di metà dell'area di trattamento è situata nella parte inferiore del collo, Picato 500 µg/g gel deve essere utilizzato seguendo la posologia per il tronco e le estremità.

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Esposizione degli occhi

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

#### Ingestione

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

#### Generali

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

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

#### Risposte cutanee locali

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

#### Esposizione solare

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

#### Cheratoacantoma, carcinoma basocellulare, malattia di Bowen, carcinoma a cellule squamose

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

#### Gestione della cheratosi attinica

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità con ingenolo mebutato.



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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono reazioni cutanee locali, comprendenti eritema, sfaldamento/desquamazione, formazione di croste, gonfiore, formazione di vescicole/pustole ed erosioni/ulcerazioni nella sede di applicazione di ingenolo mebutato gel, vedere Tabella 1 per la terminologia secondo MedDRA. In seguito all'applicazione di ingenolo mebutato, la maggior parte dei pazienti (>95%) ha manifestato una o più reazioni cutanee locali.

È stata segnalata infezione nella sede di applicazione nel trattare il viso e il cuoio capelluto.

##### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta l'esposizione a Picato 150 µg/g o 500 µg/g in 499 pazienti con cheratosi attinica trattati in quattro studi di fase III controllati con veicolo che hanno arruolato un totale di 1.002 pazienti e i casi riportati dopo la commercializzazione. I pazienti hanno ricevuto un trattamento localizzato (un'area di 25 cm<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
Esiti cicatriziali nella sede di applicazione	Raro	Raro

\*: Il gonfiore nella sede di applicazione sul viso o sul cuoio capelluto può interessare l'area dell'occhio

\*\* : Esposizione accidentale degli occhi: Dopo la commercializzazione sono stati riportati casi di congiuntivite chimica e ustione corneale collegati ad una esposizione accidentale degli occhi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per la prevenzione dell'esposizione degli occhi)

\*\*\*: Incluso bruciore nella sede di applicazione.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

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

#### Follow-up a lungo termine

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un 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).

<b>Tabella 2 Percentuali di soggetti con guarigione clinica completa e parziale e percentuale mediana (%) di riduzione delle lesioni nella cheratosi attinica</b>				
	<b>Viso e cuoio capelluto</b>		<b>Tronco ed estremità</b>	
	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Veicolo (n=270)</b>	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Veicolo (n=232)</b>
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).

<b>Tabella 3 Numero e percentuale (IC 95%) di soggetti che hanno raggiunto una guarigione completa e parziale al giorno 57 per localizzazione anatomica viso e cuoio capelluto</b>				
	<b>Guarigione completa</b>		<b>Guarigione parziale (≥75%)</b>	
	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Veicolo (n=270)</b>	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Veicolo (n=270)</b>
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%)

<b>Tabella 4 Numero e percentuale (IC 95%) di soggetti che hanno raggiunto una guarigione completa e parziale al giorno 57 per localizzazione anatomica tronco ed estremità</b>				
	<b>Guarigione completa</b>		<b>Guarigione parziale (<math>\geq 75\%</math>)</b>	
	<b>Picato 500 <math>\mu\text{g/g}</math> (n=226)</b>	<b>Veicolo (n=232)</b>	<b>Picato 500 <math>\mu\text{g/g}</math> (n=226)</b>	<b>Veicolo (n=232)</b>
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  $\mu\text{g/g}$  per 3 giorni o del trattamento con Picato 500  $\mu\text{g/g}$  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  $\mu\text{g/g}$  su viso o cuoio capelluto per 3 giorni, mentre due studi comprendevano pazienti trattati con Picato 500  $\mu\text{g/g}$  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 <math>\mu\text{g/g}</math> gel Viso e cuoio capelluto (n=108)</b>	<b>Picato 500 <math>\mu\text{g/g}</math> 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 *basale* 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.

**Tabella 6 Guarigione completa<sup>a</sup> del campo a 8 settimane dopo la randomizzazione e al Mese 12**

	Campo con lesioni resistenti <sup>c</sup>		Campo con lesioni recidivanti <sup>d</sup>	
	Picato 150 µg/g gel (n=92)	Veicolo (n=49)	Picato 150 µg/g gel (n=42)	Veicolo (n=20)
8 settimane dopo la randomizzazione	47% (43) (p=0,001 <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.

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### Popolazione anziana

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

#### Assorbimento

Non è stato rilevato assorbimento sistemico né in corrispondenza né al di sopra del limite di rilevabilità minimo (0,1 ng/ml) quando Picato 500 µg/g, nella quantità di 4 tubetti, è stato applicato per il trattamento della cheratosi attinica su un'area di 100 cm<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 Laboratories Ltd.  
285 Cashel Road  
Crumlin, Dublin 12  
Irlanda

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

EU/1/12/796/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 15 novembre 2012



Data del rinnovo più recente: 13 luglio 2017

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

### • Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

### • Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

### • Obbligo di condurre attività post-autorizzative

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco