

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Picato 150 mikrogramů/g gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje ingenoli mebutas 150 µg. Jedna tuba obsahuje ingenoli mebutas 70 µg v 0,47 g gelu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.
Čirý bezbarvý gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Picato je indikován k topické léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofické solární (aktinické) keratózy u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Solární keratóza na obličejí a vlasové pokožce u dospělých

Jedna tuba přípravku Picato 150 µg/g gel (obsahující 70 µg ingenol-mebutátu) má být aplikována na postižené místo jednou denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů.

Optimální léčebný účinek lze posoudit přibližně za osm týdnů po léčbě.

Pokud se na kontrolním vyšetření po 8 týdnech prokáže pouze částečná odpověď nebo pokud se léze, které při tomto vyšetření vymizely, do následujících vyšetření znovu objeví, je možné léčebný cyklus s přípravkem Picato opakovat.

Pediatrická populace

Použití přípravku Picato u pediatrické populace není relevantní.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.1).

Pacienti s oslabeným imunitním systémem

Klinické údaje týkající se léčby pacientů s oslabeným imunitním systémem nejsou k dispozici, ale riziko systémové expozice není očekáváno, neboť ingenol-mebutát není absorbován do systémového oběhu.

Způsob podání

Obsah jedné tuby ošetří postižené místo o rozměru 25 cm² (např. 5 cm x 5 cm). Tuba je určena pouze pro jednorázové použití a má být po použití zlikvidována (viz bod 6.6).

Gel z tuby se má vymačkat na špičku prstu; rozetře se rovnoměrně po celém postiženém místě a počká se 15 minut, než zaschne. K ošetření postiženého místa o rozměru 25 cm² se má použít obsah jedné tuby.

Pouze pro jednorázové použití.

Léčba kůže krku:

Pokud se více než polovina postiženého místa vyskytuje v horní části krku, má se používat přípravek Picato 150 µg/g gel v dávkování pro obličej a vlasovou pokožku. Pokud se více než polovina postiženého místa vyskytuje v dolní části krku, má se používat přípravek Picato 500 µg/g gel v dávkování pro trup a končetiny.

Pokud bude současně ošetřována oblast obličeje nebo vlasové části a další oblast na hrudníku nebo končetinách, pacienty je nutné poučit, aby se ujistili, že na všech postižených místech používají správnou sílu přípravku. Přípravek Picato 500 µg/g gel není vhodné nanášet na obličej nebo vlasovou pokožku, neboť by mohlo dojít k vysoké incidenci lokálních kožních odpovědí.

Pacienti mají být poučeni o tom, aby si ihned po aplikaci přípravku Picato a mezi topickými aplikacemi při použití dvou různých sil na různé oblasti umyli ruce mýdlem a vodou. Pokud je gel aplikován na ruce, je třeba si umýt pouze prst, kterým byl gel aplikován na kůži. Ošetřené místo se nemyje a je třeba se ho nedotýkat po dobu šesti hodin po aplikaci přípravku Picato. Po uplynutí této doby může být ošetřené místo umyto jemným mýdlem a vodou.

Přípravek Picato by neměl být aplikován ihned po vysprchování nebo méně než dvě hodiny před spaním.

Na ošetřené místo nepřikládejte po aplikaci přípravku Picato okluzivní obvaz.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zasažení očí

Kontakt s očima může způsobit chemickou konjunktivitidu a popálení rohovky. Pacienti si musí po nanesení gelu a jakémkoli kontaktu s ošetřovanou oblastí důkladně umýt ruce, aby si gel neúmyslně nepřenesli do očí. Při náhodném zasažení je třeba ihned vypláchnout oči velkým množstvím vody a co nejdříve vyhledat lékařské ošetření. Po náhodném zasažení oka přípravkem Picato lze očekávat poruchy oka, jako jsou bolest očí, otok víček a otok kolem očí (viz bod 4.8).

Požitií

Nesmí dojít k požití přípravku Picato. Při náhodném požití musí pacient vypít velké množství vody a vyhledat lékařskou pomoc.

Všeobecné informace

Aplikace přípravku Picato se nedoporučuje, dokud nedojde ke zhojení kůže po léčbě jakýmkoli předchozími léčivými přípravky nebo po chirurgickém zákroku. Přípravek Picato nemá být aplikován na otevřené rány nebo poškozenou kůži, kde došlo k narušení kožní bariéry.

Přípravek Picato nesmí být aplikován kolem očí, do nosních dírek, do uší nebo na rty.

Lokální kožní reakce

Po topické aplikaci přípravku Picato se má očekávat výskyt lokálních kožních reakcí, jako jsou erytém, odlupování/šupinatění kůže a tvorba krust (viz bod 4.8). Lokalizované kožní reakce jsou přechodné a obvykle vznikají během jednoho dne po zahájení léčby a zesílí až do jednoho týdne po skončení léčby. Lokalizované kožní reakce obvykle vymizí během dvou týdnů po zahájení léčby u léčených míst na obličeji a vlasové pokožce a během čtyř týdnů po zahájení léčby u léčených míst na trupu a končetinách. Léčebný účinek nemusí být dostatečně posouzen, dokud nedojde k vymizení lokálních kožních reakcí.

Sluneční záření

Byly provedeny studie k posouzení účinků ultrafialového záření na kůži po aplikaci jedné a několika dávek gelu obsahujícím 100 µg/g ingenol-mebutátu. Gel obsahující ingenol-mebutát neprokázal žádný fotoiritační ani fotoalergický potenciál. Nicméně kvůli charakteru onemocnění se má zabránit nebo má být omezeno nadměrné vystavování se slunečním paprskům (včetně horského slunce a solária).

Keratoakantom, bazocelulární karcinom, Bowenova choroba, spinocelulární karcinom

V poregistračních klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byl hlášen keratoakantom, bazocelulární karcinom, Bowenova choroba, spinocelulární karcinom, které se objevovaly v léčeném místě, a doba do jejich nástupu se pohybovala v rozmezí týdnů až měsíců po použití gelu obsahujícího ingenol-mebutát (viz bod 5.1). Ingenol-mebutát se má používat s opatrností u pacientů s kožními malignitami v anamnéze. Zdravotníci pracovníci mají pacienty poučit, aby sledovali rozvoj jakýchkoli lézí v léčeném místě a v případě jejich výskytu okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Léčba solární keratózy

Léze klinicky netypické pro solární keratózu nebo suspektní z malignity mají být vyšetřeny pomocí biopsie ke stanovení vhodné léčby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Interakce se systémově absorbovanými léčivými přípravky jsou považovány za nepravděpodobné, protože u přípravku Picato nedochází k systémové absorpci.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ingenol-mebutátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly mírnou embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). Rizika pro osoby podstupující topickou léčbu ingenol-mebutátem jsou nepravděpodobné, protože u přípravku Picato nedochází k systémové absorpci. Podávání přípravku Picato v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

U přípravku Picato nedochází k systémové absorpci, a proto se žádné účinky na kojené novorozence/děti neočekávají. Kojící matka musí být poučena o tom, že je nutné dávat pozor, aby se její dítě nedostalo do kontaktu s léčeným místem po dobu šesti hodin po aplikaci přípravku Picato.

Fertilita

S ingenol-mebutátem nebyly provedeny žádné studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Picato nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří lokální kožní reakce včetně erytému, odlupování/šupinatění kůže, tvorby krust, otoků, tvorba vezikul a pustul a eroze/ulcerace v místě aplikace gelu obsahujícího ingenol-mebutát; viz tabulka 1 dle terminologie MedDRA. Po aplikaci ingenol-mebutátu došlo u většiny pacientů (>95 %) ke vzniku jedné či více lokálních kožních reakcí. Během léčby obličeje a vlasové pokožky byly hlášeny infekce v místě aplikace.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce č. 1 je znázorněna expozice přípravku Picato 150 µg/g nebo 500 µg/g u 499 pacientů se solární keratózou léčených ve čtyřech vehikulech kontrolovaných studiích fáze 3 s nábořem celkem 1002 pacientů a hlášení po uvedení na trh. Pacienti podstoupili léčbu postiženého místa (povrch o velikosti 25 cm²) přípravkem Picato v koncentracích 150 µg/g nebo 500 µg/g nebo vehikulem jednou denně po dobu tří nebo dvou po sobě jdoucích dnů.

V níže uvedené tabulce jsou znázorněny nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů klasifikace MedDRA a anatomické lokalizace.

Četnosti jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí reakce seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č. 1 – Nežádoucí reakce podle tříd orgánových systémů klasifikace MedDRA		
	Frekvence	
Třídy orgánových systémů	Obličej a vlasová pokožka	Trup a končetiny
Infekce a infestace		
Pustuly v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Infekce v místě aplikace	Časté	
Poruchy imunitního systému		
Hypersenzitivita (včetně angioedému)	Méně časté	Méně časté
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy	Časté	
Poruchy oka*		
Edém očního víčka	Časté	
Periorbitální edém	Časté	
Chemická konjunktivitida, popálení rohovky**	Méně časté	Méně časté
Bolest oka	Méně časté	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		

Eroze v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Vezikuly v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Otok v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Exfoliace kůže v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Strupy v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Erytém v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Bolest v místě aplikace***	Velmi časté	Časté
Pruritus v místě aplikace	Časté	Časté
Podráždění v místě aplikace	Časté	Časté
Výtok v místě aplikace	Méně časté	
Parestezie v místě aplikace	Méně časté	Méně časté
Vřed v místě aplikace	Méně časté	Méně časté
Změny pigmentace v místě aplikace	Méně časté	Méně časté
Pocit tepla v místě aplikace		Méně časté
Zjizvení v místě aplikace	Vzácné	Vzácné

*: Otok v místě aplikace na obličeji nebo vlasové pokožce může vlivem gravitace přejít do oblasti oka

** : Náhodné zasažení očí: po uvedení na trh byly ve spojitosti s náhodným zasažením oka zaznamenány chemická konjunktivitida a popálení rohovky (prevence expozice očí viz body 4.2 a 4.4)

***: Včetně pálení v místě aplikace.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Incidence místních kožních reakcí, které z >1 % zahrnovaly obličej / vlasovou pokožku a trup/končetiny, jsou: erytém v místě aplikace (94 % a 92 %), exfoliace kůže v místě aplikace (85 % a 90 %), strupy v místě aplikace (80 % a 74 %), otok v místě aplikace (79 % a 64 %), vezikuly v místě aplikace (13 % a 20 %), pustuly v místě aplikace (48 % a 23 %), eroze v místě aplikace (31 % a 25 %).

Došlo k závažným lokalizovaným kožním reakcím, z toho 29 % zahrnovalo obličej a vlasovou pokožku a 17 % trup a končetiny. Incidence závažných lokalizovaných kožních reakcí, které z >1 % zahrnovaly obličej / vlasovou pokožku a trup/končetiny, jsou: erytém v místě aplikace (24 % a 15 %), exfoliace kůže v místě aplikace (9 % a 8 %), strupy v místě aplikace (6 % a 4 %), otok v místě aplikace (5 % a 3 %) a pustuly v místě aplikace (5 % a 1 %).

Dlouhodobé sledování

Celkem 198 pacientů s úplným zhojením v 57. dnu (184 pacientů léčených přípravkem Picato a 14 pacientů léčených vehikulem) bylo sledováno po dobu dalších 12 měsíců. V další studii bylo 329 pacientů ošetřených kryoterapií na obličeji / vlasové pokožce o tři týdny později randomizováno buď do skupiny přípravku Picato 150 µg/g (n = 158), nebo do skupiny vehikula (n = 150), po dobu 3 dní na stejném místě. 149 pacientů léčených přípravkem Picato a 140 léčených vehikulem bylo poté sledováno po dobu 12 měsíců. V pozdější studii bylo 450 pacientů léčeno přípravkem Picato 150 µg/g; 134 z nich bylo randomizováno do druhého léčebného cyklu přípravkem Picato 150 µg/g. Pacienti byli sledováni po dobu 12 měsíců od první léčby.

Tyto výsledky nezměnily profil bezpečnosti přípravku Picato (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Picato by mohlo vést ke zvýšené incidenci lokalizovaných kožních reakcí. Léčba předávkování má zahrnovat léčbu klinických příznaků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotika a chemoterapeutika pro použití v dermatologii, jiná chemoterapeutika pro lokální aplikaci, ATC kód: D06BX02.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku ingenol-mebutátu při použití u solární keratózy je třeba ještě plně charakterizovat. Modely *in vivo* a *in vitro* prokázaly dvojí mechanismus účinku u účinků ingenol-mebutátu: 1) vyvolání buněčné smrti v lokální lézi a 2) podpora zánětlivé reakce charakterizované lokální tvorbou prozánětlivých cytokinů a chemokinů a infiltrací imunokompetentních buněk.

Farmakodynamické účinky

Výsledky dvou klinických studií zkoumajících biologické účinky ingenol-mebutátu prokázaly, že topické podání vyvolalo epidermální nekrózu a silnou zánětlivou reakci v epidermis i škáře léčené kůže, která spočívala převážně v infiltraci T-buněk, neutrofilů a makrofágů. Nekróza škáry byla pozorována zřídka.

Profily genové exprese biopsie kůže léčeného místa poukazují na zánětlivé reakce a vznik ran, čemuž nasvědčují i histologická vyšetření.

Neinvasivní vyšetření léčené kůže reflexní konfokální mikroskopií prokázala, že změny na kůži vyvolané ingenol-mebutátem byly reverzibilní, přičemž 57. den po léčbě došlo k téměř úplné normalizaci všech měřených parametrů, což je dále doloženo klinickými nálezy a studiemi u zvířat.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Picato 150 µg/g aplikovaného na obličej nebo vlasovou pokožku po dobu tří po sobě jdoucích dnů byla hodnocena ve dvou dvojitě zaslepených vehikulem kontrolovaných klinických studiích zahrnujících 547 dospělých pacientů. Účinnost a bezpečnost přípravku Picato 500 µg/g aplikovaného na trup a končetiny po dobu dvou po sobě jdoucích dnů byla hodnocena ve dvou dvojitě zaslepených vehikulem kontrolovaných klinických studiích zahrnujících 458 dospělých pacientů. Pacienti pokračovali ve studiích v osmitýdenním období sledování, během kterého se dostavili ke klinickým observacím a sledování bezpečnosti. Účinnost, měřená jako procento úplného a částečného zhojení, a procentuální snížení mediánu byly posouzeny v 57. dnu (viz tabulka č. 2).

Pacienti měli čtyři až osm klinicky typických evidentních diskretních nehyperkeratotických nehyperfroických solárních keratózních lézí v rozmezí 25 cm² souvislého léčeného místa na obličeji nebo vlasové pokožce nebo na trupu či končetinách. V každém dni plánované dávky byl hodnocený gel aplikován po celém léčeném místě.

Procento compliance bylo vyšší, přičemž tyto studie dokončilo 98 % pacientů.

Pacienti zařazení do studie byli ve věku 34 až 89 let (průměrný věk byl 64 a 66 let u obou sil) a 94 % mělo fototyp kůže I, II nebo III podle klasifikace Fitzpatricka.

V 57. dnu bylo u pacientů léčených přípravkem Picato zaznamenáno vyšší procento úplného a částečného zhojení než u pacientů léčených vehikulem ($p < 0,001$). Procentuální snížení mediánu u solárních keratózních lézí bylo vyšší u skupiny léčené ingenol-mebutátem v porovnání se skupinou léčenou vehikulem (viz tabulka č. 2).

Tabulka č. 2 – Počet subjektů s úplným nebo částečným zhojením a procento mediánu (%) zmenšení léze u solární keratózy

	Obličej a vlasová pokožka	Trup a končetiny
--	---------------------------	------------------

	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikulum (n = 270)	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikulum (n = 232)
Procento úplného zhojení ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %
Procento částečného zhojení ^b (≥75 %)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Procentuální snížení mediánu ^c	83 %	0 %	75 %	0 %
^a Procento úplného zhojení bylo definováno jako procento pacientů s žádnými (nula) klinicky evidentními solárními keratózními lézemi na léčeném místě. ^b Procento částečného zhojení bylo definováno jako procento pacientů, u kterých bylo vyléčeno 75 % nebo více solárních keratózních lézí zaznamenaných při <i>počátečním</i> vyšetření. ^c Procentuální (%) snížení mediánu u solárních keratózních lézí v porovnání s <i>počátečními</i> výsledky. ^d p <0,001; v porovnání vehikula logistickou regresí s léčbou, studií a umístěním na trupu.				

Stupeň účinnosti se u jednotlivých umístění na trupu lišil. U každého umístění na trupu bylo procento úplné a částečné clearance u skupiny léčené ingenol-mebutátem vyšší oproti skupině léčené vehikulem (viz tabulka č. 3 a 4).

Tabulka č. 3 – počet a procento (95 % IS) subjektů, které dosáhly úplné a částečné clearance 57. den, podle anatomické lokalizace – obličej a vlasová pokožka

	Úplná clearance		Částečná clearance (≥75 %)	
	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikulum (n = 270)	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikulum (n = 270)
Obličej	104/220 47 % (41–54 %)	9/220 4 % (2–8 %)	157/220 71 % (65–77 %)	18/220 8 % (5–13 %)
Vlasová pokožka	13/57 23 % (13–36 %)	1/50 2 % (0–11 %)	20/57 35 % (23–49 %)	2/50 4 % (1–14 %)

Tabulka č. 4 – počet a procento (95 % IS) subjektů, které dosáhly úplné a částečné clearance 57. den, podle anatomické lokalizace – trup a končetiny

	Úplná clearance		Částečná clearance (≥75 %)	
	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikulum (n = 232)	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikulum (n = 232)
Paže	49/142 35 % (27–43 %)	7/149 5 % (2–9 %)	75/142 53 % (44–61 %)	11/149 7 % (4–13 %)
Hřbet ruky	10/54 19 % (9–31 %)	0/56 0 % (0–6 %)	16/54 30 % (18–44 %)	1/56 2 % (0–10 %)
Hrud'	11/14 79 % (49–95 %)	2/11 18 % (2–52 %)	12/14 86 % (57–98 %)	2/11 18 % (2–52 %)
Jiné ^a	7/16 44 % (20–70 %)	2/16 13 % (2–38 %)	8/16 50 % (25–75 %)	2/16 13 % (2–38 %)

^aJiné zahrnuje ramena, záda, nohy.

Bezpečnost léčby přípravkem Picato 150 µg/g po dobu tří dnů nebo léčby přípravkem Picato 500 µg/g po dobu dvou dnů byla hodnocena až do 57. dne, přičemž většina hlášených nežádoucích účinků byla mírně až středně závažná a všechny vymizely bez následných zdravotních komplikací.

Statisticky významné rozdíly u výsledků hlášených pacientem byly pozorovány ve prospěch pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Picato, v porovnání s těmi, kteří byli léčeni vehikulem. Vyšší průměrné skóre celkové spokojenosti pacienta s léčbou, poukazující na vyšší procento celkové spokojenosti, bylo zaznamenáno u skupin léčených ingenol-mebutátem v porovnání se skupinami léčenými vehikulem ($p < 0,001$), posuzované pomocí dotazníku spokojenosti s farmaceutickou léčbou (TSQM, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication).

Dlouhodobá účinnost

Byly provedeny tři dlouhodobé prospektivní observační studie sledování po dobu jednoho roku k posouzení trvalé účinnosti na základě rekurence solárních keratózních lézí léčeného místa a bezpečnosti u pacientů, kteří podstoupili léčbu přípravkem Picato. Jedna studie zahrnovala pacienty léčené přípravkem Picato 150 µg/g aplikovaným na obličej nebo vlasovou pokožku po dobu tří dnů a dvě studie zahrnovaly pacienty léčené přípravkem Picato 500 µg/g aplikovaným na trup nebo končetiny po dobu dvou dnů. Pouze ti pacienti, kteří dosáhli úplného zhojení léčeného místa na konci studií fáze 3 (57. den), byli vhodní k dlouhodobému sledování. Pacienti byli sledováni každé tři měsíce po dobu 12 měsíců (viz tabulka č. 5).

Tabulka č. 5 – Procento rekurence solárních keratózních lézí		
	Picato, gel 150 µg/g Obličej a vlasová pokožka (n = 108)	Picato, gel 500 µg/g Trup a končetiny (n = 76^c)
Procento rekurence během 12 měsíců Kaplanův-Meierův odhad (95 % IS) ^a	53,9 % (44,6–63,7)	56,0 % (45,1–67,6)
Procento rekurence lézí ^b 12 měsíců Průměrná hodnota (SO)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)
^a Procento rekurence je Kaplanův-Meierův odhad na návštěvě v den dokončení studie vyjádřený v procentech (95 % IS). Rekurence byla definována jako jakákoli zjištěná solární keratózní léze v předtím léčeném místě u pacientů, kteří dosáhli úplného zhojení v 57. dnu v předchozích studiích fáze 3. ^b Procento rekurence lézí u každého pacienta definované jako poměr mezi počtem solárních keratózních lézí ve 12. měsíci a počtem lézí při počátečním vyšetření v předchozích studiích fáze 3. ^c Z nich bylo 38 subjektů předtím léčených ve vehikulem kontrolované studii fáze 3 a 38 subjektů bylo předtím léčených v nekontrolované studii fáze 3.		

Riziko progresse ke spinocelulárnímu karcinomu

V klinických studiích hodnotících gel obsahující ingenol-mebutát v léčbě solární keratózy byl výskyt spinocelulárního karcinomu (SCC) hlášený v léčeném místě na konci studie (57. den) srovnatelný u pacientů léčených gelem obsahujícím ingenol-mebutát (0,3 %, 3 z 1165 pacientů) a pacientů léčených vehikulem (0,3 %, 2 z 632 pacientů).

Ve třech dlouhodobých prospektivních observačních studiích sledování po dobu jednoho roku nebyl SCC v léčeném místě hlášen u žádného pacienta (0 ze 184 pacientů, kteří byli předtím léčeni gelem obsahujícím ingenol-mebutát).

Zkušenosti s více než jedním léčebným cyklem

V dvojité zaslepené vehikulem kontrolované studii byly 450 pacientům s 4-8 solárními keratózními lézemi na ošetřovaném místě na obličeji nebo vlasové pokožce (25 cm²) podány až dva léčebné cykly přípravku Picato 150 µg/g. Pacienti, u kterých první cyklus léčby nevedl k úplnému zhojení všech keratózních lézí na ošetřovaném místě po osmi týdnech, byli randomizováni do dalšího léčebného cyklu přípravkem Picato nebo vehikulem. Pacienti, u kterých první léčebný cyklus vedl k úplnému zhojení, byli kontrolováni ve 26. a 44. týdnu a v případě rekurence na sledovaném místě byli randomizováni do druhého léčebného cyklu. U všech pacientů byla účinnost hodnocena osm týdnů po randomizaci. Při prvním léčebném otevřeném cyklu bylo procento úplného zhojení 62 % (277/450). Výsledky randomizovaného a zaslepeného druhého léčebného cyklu jsou uvedeny v tabulce č. 6.

Tabulka č. 6 Úplné zhojení^a sledovaného místa 8 týdnů po randomizaci a ve 12. měsíci				
	Neúplné zhojení^c		Rekurence^d	
	Picato, gel 150 µg/g (n = 92)	Vehikulum (n = 49)	Picato, gel 150 µg/g (n = 42)	Vehikulum (n = 20)
8 týdnů po randomizaci	47 % (43) (p = 0,001 ^b)	18 % (9)	60 % (25) (p = 0,013 ^b)	25 % (5)
12. měsíc	18 % (17) (p = 0,016 ^b)	4 % (2)	31 % (13) (p = 0,10 ^b)	15 % (3)
^a Procento úplného zhojení je definováno jako procento pacientů s žádnými (nula) klinicky evidentními solárními keratózními lézemi na léčeném místě. ^b Test dle Cochran-Mantel-Haenszela srovnávající přípravek Picato, gel 150 µg/g, a vehikulum upravený na základě anatomického umístění (obličej / vlasová pokožka) a země. ^c Pacienti, u kterých první léčebný cyklus nevedl k úplnému zhojení všech keratózních lézí na léčeném místě. ^d Pacienti, u kterých první léčebný cyklus vedl k úplnému zhojení a u kterých se ve 26. nebo 44. týdnu objevila rekurence na léčeném místě.				

Solární keratóza na obličeji a vlasové pokožce, následné použití po kryoterapii

Ve dvouramenné studii bylo 329 dospělých pacientů s keratózními lézemi na obličeji nebo vlasové pokožce randomizováno pro léčbu všech evidentních lézí v léčené oblasti přípravkem Picato gel, 150 µg/g nebo vehikulem 3 týdny po kryoterapii. Do studie byli přijati pacienti se 4 až 8 klinicky typickými, evidentními, diskrétními, nehyperτροφickými a nehyperkeratotickými solárními keratózními lézemi do velikosti 25 cm² souvislého léčeného místa.

Jedenáct týdnů po počátečním vyšetření, které bylo provedeno 8 týdnů po aplikaci přípravku Picato gel nebo vehikula, bylo procento úplného zhojení 61 % u pacientů randomizovaných pro léčbu přípravkem Picato gel a 49 % u pacientů randomizovaných pro léčbu vehikulem. Po 12 měsících bylo procento úplného zhojení v těchto skupinách 31 % (přípravek Picato), resp. 19 % (vehikulum). Procentuální snížení počtu solárních keratózních lézí u skupiny s přípravkem Picato bylo v 11. týdnu 83 % a ve 12. měsíci 57 %, zatímco u skupiny s vehikulem bylo snížení v 11. týdnu 78 % a ve 12. měsíci 42 %. Průměrný počet solárních keratózních lézí u skupiny léčené přípravkem Picato byl 5,7 při počátečním vyšetření, 0,8 v 11. týdnu a 0,9 ve 12. měsíci, zatímco u skupiny léčené vehikulem byly počty v těchto dobách 5,8; 1,0 a 1,2.

Výsledky bezpečnosti plynoucí z této studie byly srovnatelné s bezpečnostním profilem přípravku Picato gel, 150 µg/g použitým samostatně.

Zkušenosti s léčbou většího postiženého místa

V dvojité zaslepené vehikulem kontrolované studii k posouzení systémové expozice byl přípravek Picato 500 µg/g ze čtyř tub aplikován na sousedící léčené místo v rozsahu 100 cm² každý den po dobu dvou po sobě jdoucích dnů. Výsledky neprokázaly žádnou systémovou absorpci. Přípravek Picato 500 µg/g byl dobře snášen, když byl aplikován na sousedící léčené místo v rozsahu 100 cm² na trup a končetiny.

V dvojité zaslepené vehikulem kontrolované studii u pacientů se solární keratózní lézí na trupu a končetinách byl hodnocený přípravek ve formě gelu obsahujícího ingenol-mebutát 600 µg/g aplikován jednou denně po dobu 2, 3 nebo 4 dnů na 250 cm² plochy kůže. Studie zahrnovala velkou skupinu pacientů se závažným poškozením kůže slunečním zářením. Při léčbě hodnoceným přípravkem obsahujícím ingenol-mebutát 12/163 subjektů nahlásilo 16 příhod s kožním nádorem v léčeném místě (1 SCC, 1 Bowenova choroba a 14 keratoakantomů po centralizovaném patologickém ověření) v porovnání s 0/61 subjektů ve skupině léčené vehikulem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Picato u všech podskupin pediatrické populace u solární keratózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Starší populace

Z 1165 pacientů léčených přípravkem Picato v klinických studiích solární keratózy prováděných s gelem obsahujícím ingenol-mebutát bylo 656 pacientů (56 %) ve věku 65 let nebo starších, zatímco 241 pacientů (21 %) bylo ve věku 75 let nebo starších. Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti mezi mladšími a staršími pacienty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Systémový farmakokinetický profil ingenol-mebutátu a jeho metabolitů nebyl popsán u člověka v důsledku absence měřitelných krevních hladin po topické aplikaci.

Absorpce

Nebyla zjištěna žádná systémová absorpce při nebo nad dolní hranici detekce (0,1 ng/ml), když byl přípravek Picato 500 µg/g ze čtyř tub aplikován na postižené místo v rozsahu 100 cm² na hřbetu předloktí u pacientů se solární keratózou každý den po dobu dvou po sobě jdoucích dnů.

Výsledky studií *in vitro* prokazují, že ingenol-mebutát neinhibuje ani neindukuje izoformy humánního cytochromu P450.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Neklinické studie bezpečnosti prokázaly, že topická aplikace gelu obsahujícího ingenol-mebutát je dobře snášena, přičemž jakékoli podráždění kůže je reverzibilní, a pokud je přípravek používán dle pokynů, existuje pouze nepatrné riziko systémové toxicity.

U potkanů neměl ingenol-mebutát žádný vliv na vývoj plodu, když byl podáván intravenózně v dávkách až 5 µg/kg/den (30 µg/m²/den). U králíků nebyly zaznamenány žádné významné abnormality. Mírné abnormality či změny plodu byly pozorovány u plodů léčených samic v dávkách 1 µg/kg/den (12 µg/m²/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

isopropylalkohol
hyetelosa
monohydrát kyseliny citronové
dihydrát natrium-citrátu
benzylalkohol
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Po prvním otevření mají být tuby zlikvidovány.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávková laminátová tuba s vnitřní vrstvou z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) a bariérovou vrstvou z hliníku. Uzávěry z HDPE.

Přípravek Picato 150 µg/g gel je k dostání v krabičce obsahující tři tuby, přičemž jedna tuba obsahuje 0,47 g gelu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/796/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. listopadu 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 13. července 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Picato 500 mikrogramů/g gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram gelu obsahuje ingenoli mebutas 500 µg. Jedna tuba obsahuje ingenoli mebutas 235 µg v 0,47 g gelu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Gel.
Čirý bezbarvý gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Picato je indikován k topické léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofické solární (aktinické) keratózy u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Solární keratóza na těle a končetinách u dospělých

Jedna tuba přípravku Picato 500 µg/g gel (obsahující 235 µg ingenol-mebutátu) má být aplikována na postižené místo jednou denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů.

Optimální léčebný účinek lze posoudit přibližně za osm týdnů po léčbě.

Pokud se na kontrolním vyšetření po 8 týdnech prokáže pouze částečná odpověď nebo pokud se léze, které při tomto vyšetření vymizely, do následujících vyšetření znovu objeví, je možné léčebný cyklus s přípravkem Picato opakovat.

Pediatrická populace

Použití přípravku Picato u pediatrické populace není relevantní.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.1).

Pacienti s oslabeným imunitním systémem

Klinické údaje týkající se léčby pacientů s oslabeným imunitním systémem nejsou k dispozici, ale riziko systémové expozice není očekáváno, neboť ingenol-mebutát není absorbován do systémového oběhu.

Způsob podání

Obsah jedné tuby ošetří postižené místo o rozměru 25 cm² (např. 5 cm x 5 cm). Tuba je určena pouze pro jednorázové použití a má být po použití zlikvidována (viz bod 6.6).

Gel z tuby se má vymačkat na špičku prstu; rozetře se rovnoměrně po celém postiženém místě a počká se 15 minut, než zaschne. K ošetření postiženého místa o rozměru 25 cm² se má použít obsah jedné tuby.

Pouze pro jednorázové použití.

Léčba kůže krku:

Pokud se více než polovina postiženého místa vyskytuje v horní části krku, má se používat přípravek Picato 150 µg/g gel v dávkování pro obličej a vlasovou pokožku. Pokud se více než polovina postiženého místa vyskytuje v dolní části krku, má se používat přípravek Picato 500 µg/g gel v dávkování pro trup a končetiny.

Pokud bude současně ošetřována oblast obličeje nebo vlasové části a další oblast na hrudníku nebo končetinách, pacienty je nutné poučit, aby se ujistili, že na všech postižených místech používají správnou sílu přípravku. Přípravek Picato 500 µg/g gel není vhodné nanášet na obličej nebo vlasovou pokožku, neboť by mohlo dojít k vysoké incidenci lokálních kožních odpovědí.

Pacienti mají být poučeni o tom, aby si ihned po aplikaci přípravku Picato a mezi topickými aplikacemi při použití dvou různých sil na různé oblasti umyli ruce mýdlem a vodou. Pokud je gel aplikován na ruce, je třeba si umýt pouze prst, kterým byl gel aplikován na kůži. Ošetřené místo se nemyje a je třeba se ho nedotýkat po dobu šesti hodin po aplikaci přípravku Picato. Po uplynutí této doby může být ošetřené místo umyto jemným mýdlem a vodou.

Přípravek Picato by neměl být aplikován ihned po vysprchování nebo méně než dvě hodiny před spaním.

Na ošetřené místo nepřikládejte po aplikaci přípravku Picato okluzivní obvaz.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zasažení očí

Kontakt s očima může způsobit chemickou konjunktivitidu a popálení rohovky. Pacienti si musí po nanesení gelu a jakémkoli kontaktu s ošetřovanou oblastí důkladně umýt ruce, aby si gel neúmyslně nepřenesli do očí. Při náhodném zasažení je třeba ihned vypláchnout oči velkým množstvím vody a co nejdříve vyhledat lékařské ošetření. Po náhodném zasažení oka přípravkem Picato lze očekávat poruchy oka, jako jsou bolest očí, otok víček a otok kolem očí (viz bod 4.8).

Požítí

Nesmí dojít k požití přípravku Picato. Při náhodném požití musí pacient vypít velké množství vody a vyhledat lékařskou pomoc.

Všeobecné informace

Aplikace přípravku Picato se nedoporučuje, dokud nedojde ke zhojení kůže po léčbě jakýmkoli předchozími léčivými přípravky nebo po chirurgickém zákroku. Přípravek Picato nemá být aplikován na otevřené rány nebo poškozenou kůži, kde došlo k narušení kožní bariéry.

Přípravek Picato nesmí být aplikován kolem očí, do nosních dírek, do uší nebo na rty.

Lokální kožní reakce

Po topické aplikaci přípravku Picato se má očekávat výskyt lokálních kožních reakcí, jako jsou erytém, odlupování/šupinatění kůže a tvorba krust (viz bod 4.8). Lokalizované kožní reakce jsou přechodné a obvykle vznikají během jednoho dne po zahájení léčby a zesílí až do jednoho týdne po skončení léčby. Lokalizované kožní reakce obvykle vymizí během dvou týdnů po zahájení léčby u léčených míst na obličeji a vlasové pokožce a během čtyř týdnů po zahájení léčby u léčených míst na trupu a končetinách. Léčebný účinek nemusí být dostatečně posouzen, dokud nedojde k vymizení lokálních kožních reakcí.

Sluneční záření

Byly provedeny studie k posouzení účinků ultrafialového záření na kůži po aplikaci jedné a několika dávek gelu obsahujícím 100 µg/g ingenol-mebutátu. Gel obsahující ingenol-mebutát neprokázal žádný fotoiritační ani fotoalergický potenciál. Nicméně kvůli charakteru onemocnění se má zabránit nebo má být omezeno nadměrné vystavování se slunečním paprskům (včetně horského slunce a solária).

Keratoakantom, bazocelulární karcinom, Bowenova choroba, spinocelulární karcinom

V poregistračních klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byl hlášen keratoakantom, bazocelulární karcinom, Bowenova choroba, spinocelulární karcinom, které se objevovaly v léčeném místě, a doba do jejich nástupu se pohybovala v rozmezí týdnů až měsíců po použití gelu obsahujícího ingenol-mebutát (viz bod 5.1). Ingenol-mebutát se má používat s opatrností u pacientů s kožními malignitami v anamnéze. Zdravotníci pracovníci mají pacienty poučit, aby sledovali rozvoj jakýchkoli lézí v léčeném místě a v případě jejich výskytu okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Léčba solární keratózy

Léze klinicky netypické pro solární keratózu nebo suspektní z malignity mají být vyšetřeny pomocí biopsie ke stanovení vhodné léčby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Interakce se systémově absorbovanými léčivými přípravky jsou považovány za nepravděpodobné, protože u přípravku Picato nedochází k systémové absorpci.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ingenol-mebutátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly mírnou embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). Rizika pro osoby podstupující topickou léčbu ingenol-mebutátem jsou nepravděpodobné, protože u přípravku Picato nedochází k systémové absorpci. Podávání přípravku Picato v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

U přípravku Picato nedochází k systémové absorpci, a proto se žádné účinky na kojené novorozence/děti neočekávají. Kojící matka musí být poučena o tom, že je nutné dávat pozor, aby se její dítě nedostalo do kontaktu s léčeným místem po dobu šesti hodin po aplikaci přípravku Picato.

Fertilita

S ingenol-mebutátem nebyly provedeny žádné studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Picato nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří lokální kožní reakce včetně erytému, odlupování/šupinatění kůže, tvorby krust, otoků, tvorba vezikul a pustul a eroze/ulcerace v místě aplikace gelu obsahujícího ingenol-mebutát; viz tabulka 1 dle terminologie MedDRA. Po aplikaci ingenol-mebutátu došlo u většiny pacientů (>95 %) ke vzniku jedné či více lokálních kožních reakcí. Během léčby obličeje a vlasové pokožky byly hlášeny infekce v místě aplikace.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce č. 1 je znázorněna expozice přípravku Picato 150 µg/g nebo 500 µg/g u 499 pacientů se solární keratózou léčených ve čtyřech vehikulech kontrolovaných studiích fáze 3 s nábořem celkem 1002 pacientů a hlášení po uvedení na trh. Pacienti podstoupili léčbu postiženého místa (povrch o velikosti 25 cm²) přípravkem Picato v koncentracích 150 µg/g nebo 500 µg/g nebo vehikulem jednou denně po dobu tří nebo dvou po sobě jdoucích dnů.

V níže uvedené tabulce jsou znázorněny nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů klasifikace MedDRA a anatomické lokalizace.

Četnosti jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí reakce seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č. 1 – Nežádoucí reakce podle tříd orgánových systémů klasifikace MedDRA		
	Frekvence	
Třídy orgánových systémů	Obličej a vlasová pokožka	Trup a končetiny
Infekce a infestace		
Pustuly v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Infekce v místě aplikace	Časté	
Poruchy imunitního systému		
Hypersenzitivita (včetně angioedému)	Méně časté	Méně časté
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy	Časté	
Poruchy oka*		
Edém očního víčka	Časté	
Periorbitální edém	Časté	
Chemická konjunktivitida, popálení rohovky**	Méně časté	Méně časté
Bolest oka	Méně časté	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		

Eroze v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Vezikuly v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Otok v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Exfoliace kůže v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Strupy v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Erytém v místě aplikace	Velmi časté	Velmi časté
Bolest v místě aplikace***	Velmi časté	Časté
Pruritus v místě aplikace	Časté	Časté
Podráždění v místě aplikace	Časté	Časté
Výtok v místě aplikace	Méně časté	
Parestezie v místě aplikace	Méně časté	Méně časté
Vřed v místě aplikace	Méně časté	Méně časté
Změny pigmentace v místě aplikace	Méně časté	Méně časté
Pocit tepla v místě aplikace		Méně časté
Zjizvení v místě aplikace	Vzácné	Vzácné

*: Otok v místě aplikace na obličeji nebo vlasové pokožce může vlivem gravitace přejít do oblasti oka

** : Náhodné zasažení očí: po uvedení na trh byly ve spojitosti s náhodným zasažením oka zaznamenány chemická konjunktivitida a popálení rohovky (prevence expozice očí viz body 4.2 a 4.4)

***: Včetně pálení v místě aplikace.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Incidence místních kožních reakcí, které z >1 % zahrnovaly obličej / vlasovou pokožku a trup/končetiny, jsou: erytém v místě aplikace (94 % a 92 %), exfoliace kůže v místě aplikace (85 % a 90 %), strupy v místě aplikace (80 % a 74 %), otok v místě aplikace (79 % a 64 %), vezikuly v místě aplikace (13 % a 20 %), pustuly v místě aplikace (43 % a 23 %), eroze v místě aplikace (31 % a 25 %).

Došlo k závažným lokalizovaným kožním reakcím, z toho 29 % zahrnovalo obličej a vlasovou pokožku a 17 % trup a končetiny. Incidence závažných lokalizovaných kožních reakcí, které z >1 % zahrnovaly obličej / vlasovou pokožku a trup/končetiny, jsou: erytém v místě aplikace (24 % a 15 %), exfoliace kůže v místě aplikace (9 % a 8 %), strupy v místě aplikace (6 % a 4 %), otok v místě aplikace (5 % a 3 %) a pustuly v místě aplikace (5 % a 1 %).

Dlouhodobé sledování

Celkem 198 pacientů s úplným zhojením v 57. dnu (184 pacientů léčených přípravkem Picato a 14 pacientů léčených vehikulem) bylo sledováno po dobu dalších 12 měsíců. V další studii bylo 329 pacientů ošetřených kryoterapií na obličeji / vlasové pokožce o tři týdny později randomizováno buď do skupiny přípravku Picato 150 µg/g (n = 158), nebo do skupiny vehikula (n = 150), po dobu 3 dní na stejném místě. 149 pacientů léčených přípravkem Picato a 140 léčených vehikulem bylo poté sledováno po dobu 12 měsíců. V pozdější studii bylo 450 pacientů léčeno přípravkem Picato 150 µg/g; 134 z nich bylo randomizováno do druhého léčebného cyklu přípravkem Picato 150 µg/g. Pacienti byli sledováni po dobu 12 měsíců od první léčby.

Tyto výsledky nezměnily profil bezpečnosti přípravku Picato (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Picato by mohlo vést ke zvýšené incidenci lokalizovaných kožních reakcí. Léčba předávkování má zahrnovat léčbu klinických příznaků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotika a chemoterapeutika pro použití v dermatologii, jiná chemoterapeutika pro lokální aplikaci, ATC kód: D06BX02.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku ingenol-mebutátu při použití u solární keratózy je třeba ještě plně charakterizovat. Modely *in vivo* a *in vitro* prokázaly dvojí mechanismus účinku u účinků ingenol-mebutátu: 1) vyvolání buněčné smrti v lokální lézi a 2) podpora zánětlivé reakce charakterizované lokální tvorbou prozánětlivých cytokinů a chemokinů a infiltrací imunokompetentních buněk.

Farmakodynamické účinky

Výsledky dvou klinických studií zkoumajících biologické účinky ingenol-mebutátu prokázaly, že topické podání vyvolalo epidermální nekrózu a silnou zánětlivou reakci v epidermis i škáře léčené kůže, která spočívala převážně v infiltraci T-buněk, neutrofilů a makrofágů. Nekróza škáry byla pozorována zřídka.

Profily genové exprese biopsie kůže léčeného místa poukazují na zánětlivé reakce a vznik ran, čemuž nasvědčují i histologická vyšetření.

Neinvasivní vyšetření léčené kůže reflexní konfokální mikroskopií prokázala, že změny na kůži vyvolané ingenol-mebutátem byly reverzibilní, přičemž 57. den po léčbě došlo k téměř úplné normalizaci všech měřených parametrů, což je dále doloženo klinickými nálezy a studiemi u zvířat.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Picato 150 µg/g aplikovaného na obličej nebo vlasovou pokožku po dobu tří po sobě jdoucích dnů byla hodnocena ve dvou dvojitě zaslepených vehikulem kontrolovaných klinických studiích zahrnujících 547 dospělých pacientů. Účinnost a bezpečnost přípravku Picato 500 µg/g aplikovaného na trup a končetiny po dobu dvou po sobě jdoucích dnů byla hodnocena ve dvou dvojitě zaslepených vehikulem kontrolovaných klinických studiích zahrnujících 458 dospělých pacientů. Pacienti pokračovali ve studiích v osmitýdenním období sledování, během kterého se dostavili ke klinickým observacím a sledování bezpečnosti. Účinnost, měřená jako procento úplného a částečného zhojení, a procentuální snížení mediánu byly posouzeny v 57. dnu (viz tabulka č. 2).

Pacienti měli čtyři až osm klinicky typických evidentních diskrétních nehyperkeratotických nehyperfroických solárních keratózních lézí v rozmezí 25 cm² souvislého léčeného místa na obličeji nebo vlasové pokožce nebo na trupu či končetinách. V každém dni plánované dávky byl hodnocený gel aplikován po celém léčeném místě.

Procento compliance bylo vyšší, přičemž tyto studie dokončilo 98 % pacientů.

Pacienti zařazení do studie byli ve věku 34 až 89 let (průměrný věk byl 64 a 66 let u obou sil) a 94 % mělo fototyp kůže I, II nebo III podle klasifikace Fitzpatricka.

V 57. dnu bylo u pacientů léčených přípravkem Picato zaznamenáno vyšší procento úplného a částečného zhojení než u pacientů léčených vehikulem ($p < 0,001$). Procentuální snížení mediánu u solárních keratózních lézí bylo vyšší u skupiny léčené ingenol-mebutátem v porovnání se skupinou léčenou vehikulem (viz tabulka č. 2).

Tabulka č. 2 – Počet subjektů s úplným nebo částečným zhojením a procento mediánu (%) zmenšení léze u solární keratózy

	Obličej a vlasová pokožka	Trup a končetiny
--	---------------------------	------------------

	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikulum (n = 270)	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikulum (n = 232)
Procento úplného zhojení ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %
Procento částečného zhojení ^b (≥75 %)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Procentuální snížení mediánu ^c	83 %	0 %	75 %	0 %
^a Procento úplného zhojení bylo definováno jako procento pacientů s žádnými (nula) klinicky evidentními solárními keratózními lézemi na léčeném místě. ^b Procento částečného zhojení bylo definováno jako procento pacientů, u kterých bylo vyléčeno 75 % nebo více solárních keratózních lézí zaznamenaných při <i>počátečním</i> vyšetření. ^c Procentuální (%) snížení mediánu u solárních keratózních lézí v porovnání s <i>počátečními</i> výsledky. ^d p <0,001; v porovnání vehikula logistickou regresí s léčbou, studií a umístěním na trupu.				

Stupeň účinnosti se u jednotlivých umístění na trupu lišil. U každého umístění na trupu bylo procento úplné a částečné clearance u skupiny léčené ingenol-mebutátem vyšší oproti skupině léčené vehikulem (viz tabulka č. 3 a 4).

Tabulka č. 3 – počet a procento (95 % IS) subjektů, které dosáhly úplné a částečné clearance 57. den, podle anatomické lokalizace – obličej a vlasová pokožka

	Úplná clearance		Částečná clearance (≥75 %)	
	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikulum (n = 270)	Picato 150 µg/g (n = 277)	Vehikulum (n = 270)
Obličej	104/220 47 % (41–54 %)	9/220 4 % (2–8 %)	157/220 71 % (65–77 %)	18/220 8 % (5–13 %)
Vlasová pokožka	13/57 23 % (13–36 %)	1/50 2 % (0–11 %)	20/57 35 % (23–49 %)	2/50 4 % (1–14 %)

Tabulka č. 4 – počet a procento (95 % IS) subjektů, které dosáhly úplné a částečné clearance 57. den, podle anatomické lokalizace – trup a končetiny

	Úplná clearance		Částečná clearance (≥75 %)	
	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikulum (n = 232)	Picato 500 µg/g (n = 226)	Vehikulum (n = 232)
Paže	49/142 35 % (27–43 %)	7/149 5 % (2–9 %)	75/142 53 % (44–61 %)	11/149 7 % (4–13 %)
Hřbet ruky	10/54 19 % (9–31 %)	0/56 0 % (0–6 %)	16/54 30 % (18–44 %)	1/56 2 % (0–10 %)
Hrud'	11/14 79 % (49–95 %)	2/11 18 % (2–52 %)	12/14 86 % (57–98 %)	2/11 18 % (2–52 %)
Jiné ^a	7/16 44 % (20–70 %)	2/16 13 % (2–38 %)	8/16 50 % (25–75 %)	2/16 13 % (2–38 %)

^aJiné zahrnuje ramena, záda, nohy.

Bezpečnost léčby přípravkem Picato 150 µg/g po dobu tří dnů nebo léčby přípravkem Picato 500 µg/g po dobu dvou dnů byla hodnocena až do 57. dne, přičemž většina hlášených nežádoucích účinků byla mírně až středně závažná a všechny vymizely bez následných zdravotních komplikací.

Statisticky významné rozdíly u výsledků hlášených pacientem byly pozorovány ve prospěch pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Picato, v porovnání s těmi, kteří byli léčeni vehikulem. Vyšší průměrné skóre celkové spokojenosti pacienta s léčbou, poukazující na vyšší procento celkové spokojenosti, bylo zaznamenáno u skupin léčených ingenol-mebutátem v porovnání se skupinami léčenými vehikulem ($p < 0,001$), posuzované pomocí dotazníku spokojenosti s farmaceutickou léčbou (TSQM, Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication).

Dlouhodobá účinnost

Byly provedeny tři dlouhodobé prospektivní observační studie sledování po dobu jednoho roku k posouzení trvalé účinnosti na základě rekurence solárních keratózních lézí léčeného místa a bezpečnosti u pacientů, kteří podstoupili léčbu přípravkem Picato. Jedna studie zahrnovala pacienty léčené přípravkem Picato 150 µg/g aplikovaným na obličej nebo vlasovou pokožku po dobu tří dnů a dvě studie zahrnovaly pacienty léčené přípravkem Picato 500 µg/g aplikovaným na trup nebo končetiny po dobu dvou dnů. Pouze ti pacienti, kteří dosáhli úplného zhojení léčeného místa na konci studií fáze 3 (57. den), byli vhodní k dlouhodobému sledování. Pacienti byli sledováni každé tři měsíce po dobu 12 měsíců (viz tabulka č. 5).

Tabulka č. 5 – Procento rekurence solárních keratózních lézí		
	Picato, gel 150 µg/g Obličej a vlasová pokožka (n = 108)	Picato, gel 500 µg/g Trup a končetiny (n = 76^c)
Procento rekurence během 12 měsíců Kaplanův-Meierův odhad (95 % IS) ^a	53,9 % (44,6–63,7)	56,0 % (45,1–67,6)
Procento rekurence lézí ^b 12 měsíců Průměrná hodnota (SO)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)
^a Procento rekurence je Kaplanův-Meierův odhad na návštěvě v den dokončení studie vyjádřený v procentech (95 % IS). Rekurence byla definována jako jakákoli zjištěná solární keratózní léze v předtím léčeném místě u pacientů, kteří dosáhli úplného zhojení v 57. dnu v předchozích studiích fáze 3. ^b Procento rekurence lézí u každého pacienta definované jako poměr mezi počtem solárních keratózních lézí ve 12. měsíci a počtem lézí při počátečním vyšetření v předchozích studiích fáze 3. ^c Z nich bylo 38 subjektů předtím léčených ve vehikulem kontrolované studii fáze 3 a 38 subjektů bylo předtím léčených v nekontrolované studii fáze 3.		

Riziko progresse ke spinocelulárnímu karcinomu

V klinických studiích hodnotících gel obsahující ingenol-mebutát v léčbě solární keratózy byl výskyt spinocelulárního karcinomu (SCC) hlášený v léčeném místě na konci studie (57. den) srovnatelný u pacientů léčených gelem obsahujícím ingenol-mebutát (0,3 %, 3 z 1165 pacientů) a pacientů léčených vehikulem (0,3 %, 2 z 632 pacientů).

Ve třech dlouhodobých prospektivních observačních studiích sledování po dobu jednoho roku nebyl SCC v léčeném místě hlášen u žádného pacienta (0 ze 184 pacientů, kteří byli předtím léčeni gelem obsahujícím ingenol-mebutát).

Zkušenosti s více než jedním léčebným cyklem

V dvojité zaslepené vehikulem kontrolované studii byly 450 pacientům s 4-8 keratózními lézemi na ošetřovaném místě na obličeji nebo vlasové pokožce (25 cm²) podány až dva léčebné cykly přípravku Picato 150 µg/g. Pacienti, u kterých první cyklus léčby nevedl k úplnému zhojení všech keratózních lézí na ošetřovaném místě po osmi týdnech, byli randomizováni do dalšího léčebného cyklu přípravkem Picato nebo vehikulem. Pacienti, u kterých první léčebný cyklus vedl k úplnému zhojení, byli kontrolováni v 26. a 44. týdnu a v případě rekurence na sledovaném místě byli randomizováni do druhého léčebného cyklu. U všech pacientů byla účinnost hodnocena osm týdnů po randomizaci. Při prvním léčebném otevřeném cyklu bylo procento úplného zhojení 62 % (277/450). Výsledky randomizovaného a zaslepeného druhého léčebného cyklu jsou uvedeny v tabulce č. 6.

Tabulka č. 6 Úplné zhojení^a sledovaného místa 8 týdnů po randomizaci a ve 12. měsíci				
	Neúplné zhojení^c		Rekurence^d	
	Picato, gel 150 µg/g (n = 92)	Vehikulum (n = 49)	Picato, gel 150 µg/g (n = 42)	Vehikulum (n = 20)
8 týdnů po randomizaci	47 % (43) (p = 0,001 ^b)	18 % (9)	60 % (25) (p = 0,013 ^b)	25 % (5)
12. měsíc	18 % (17) (p = 0,016 ^b)	4 % (2)	31 % (13) (p = 0,10 ^b)	15 % (3)
^a Procento úplného zhojení je definováno jako procento pacientů s žádnými (nula) klinicky evidentními solárními keratózními lézemi na léčeném místě. ^b Test dle Cochran-Mantel-Haenszela srovnávající přípravek Picato, gel 150 µg/g, a vehikulum upravený na základě anatomického umístění (obličej/vlasová pokožka) a země. ^c Pacienti, u kterých první léčebný cyklus nevedl k úplnému zhojení všech keratózních lézí na léčeném místě. ^d Pacienti, u kterých první léčebný cyklus vedl k úplnému zhojení a u kterých se ve 26. nebo 44. týdnu objevila rekurence na léčeném místě.				

Solární keratóza na obličeji a vlasové pokožce, následné použití po kryoterapii

Ve dvouramenné studii bylo 329 dospělých pacientů s keratózními lézemi na obličeji nebo vlasové pokožce randomizováno pro léčbu všech evidentních lézí v léčené oblasti přípravkem Picato gel, 150 µg/g nebo vehikulem 3 týdny po kryoterapii. Do studie byli přijati pacienti se 4 až 8 klinicky typickými, evidentními, diskrétními, nehyperfrofitickými a nehyperkeratotickými solárními keratózními lézemi do velikosti 25 cm² souvislého léčeného místa.

Jedenáct týdnů po počátečním vyšetření, které bylo provedeno 8 týdnů po aplikaci přípravku Picato gel nebo vehikula, bylo procento úplného zhojení 61 % u pacientů randomizovaných pro léčbu přípravkem Picato gel a 49 % u pacientů randomizovaných pro léčbu vehikulem. Po 12 měsících bylo procento úplného zhojení v těchto skupinách 31 % (přípravek Picato), resp. 19 % (vehikulum). Procentuální snížení počtu solárních keratózních lézí u skupiny s přípravkem Picato bylo v 11. týdnu 83 % a ve 12. měsíci 57 %, zatímco u skupiny s vehikulem bylo snížení v 11. týdnu 78 % a ve 12. měsíci 42 %. Průměrný počet solárních keratózních lézí u skupiny léčené přípravkem Picato byl 5,7 při počátečním vyšetření, 0,8 v 11. týdnu a 0,9 ve 12. měsíci, zatímco u skupiny léčené vehikulem byly počty v těchto dobách 5,8; 1,0 a 1,2.

Výsledky bezpečnosti plynoucí z této studie byly srovnatelné s bezpečnostním profilem přípravku Picato gel, 150 µg/g použitým samostatně.

Zkušenosti s léčbou většího postiženého místa

V dvojité zaslepené vehikulem kontrolované studii k posouzení systémové expozice byl přípravek Picato 500 µg/g ze čtyř tub aplikován na sousedící léčené místo v rozsahu 100 cm² každý den po dobu dvou po sobě jdoucích dnů. Výsledky neprokázaly žádnou systémovou absorpci. Přípravek Picato 500 µg/g byl dobře snášen, když byl aplikován na sousedící léčené místo v rozsahu 100 cm² na trup a končetiny.

V dvojité zaslepené vehikulem kontrolované studii u pacientů se solární keratózní lézí na trupu a končetinách byl hodnocený přípravek ve formě gelu obsahujícího ingenol-mebutát 600 µg/g aplikován jednou denně po dobu 2, 3 nebo 4 dnů na 250 cm² plochy kůže. Studie zahrnovala velkou skupinu pacientů se závažným poškozením kůže slunečním zářením. Při léčbě hodnoceným přípravkem obsahujícím ingenol-mebutát 12/163 subjektů nahlásilo 16 příhod s kožním nádorem v léčeném místě (1 SCC, 1 Bowenova choroba a 14 keratoakantomů po centralizovaném patologickém ověření) v porovnání s 0/61 subjektů ve skupině léčené vehikulem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Picato u všech podskupin pediatrické populace u solární keratózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Starší populace

Z 1165 pacientů léčených přípravkem Picato v klinických studiích solární keratózy prováděných s gelem obsahujícím ingenol-mebutát bylo 656 pacientů (56 %) ve věku 65 let nebo starších, zatímco 241 pacientů (21 %) bylo ve věku 75 let nebo starších. Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti mezi mladšími a staršími pacienty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Systémový farmakokinetický profil ingenol-mebutátu a jeho metabolitů nebyl popsán u člověka v důsledku absence měřitelných krevních hladin po topické aplikaci.

Absorpce

Nebyla zjištěna žádná systémová absorpce při nebo nad dolní hranici detekce (0,1 ng/ml), když byl přípravek Picato 500 µg/g ze čtyř tub aplikován na postižené místo v rozsahu 100 cm² na hřbet předloktí u pacientů se solární keratózou každý den po dobu dvou po sobě jdoucích dnů.

Výsledky studií *in vitro* prokazují, že ingenol-mebutát neinhibuje ani neindukuje izoformy humánního cytochromu P450.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Neklinické studie bezpečnosti prokázaly, že topická aplikace gelu obsahujícího ingenol-mebutát je dobře snášena, přičemž jakékoli podráždění kůže je reverzibilní, a pokud je přípravek používán dle pokynů, existuje pouze nepatrné riziko systémové toxicity.

U potkanů neměl ingenol-mebutát žádný vliv na vývoj plodu, když byl podáván intravenózně v dávkách až 5 µg/kg/den (30 µg/m²/den). U králíků nebyly zaznamenány žádné významné abnormality. Mírné abnormality či změny plodu byly pozorovány u plodů léčených samic v dávkách 1 µg/kg/den (12 µg/m²/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

isopropylalkohol
hyetelosa
monohydrát kyseliny citronové
dihydrát natrium-citrátu
benzylalkohol
čištěná voda

6.2 Inkompability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Po prvním otevření mají být tuby zlikvidovány.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávková laminátová tuba s vnitřní vrstvou z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) a bariérovou vrstvou z hliníku. Uzávěry z HDPE.

Přípravek Picato 500 µg/g gel je k dostání v krabičce obsahující dvě tuby, přičemž jedna tuba obsahuje 0,47 g gelu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/796/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. listopadu 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 13. července 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie bezpečnosti: Za účelem dalšího prozkoumání incidence kožních malignit v léčené oblasti, zejména spinocelulárního karcinomu, držitel rozhodnutí o registraci provede randomizované, dvojité zaslepené hodnocení u pacientů léčených ingenol-mebutátem v porovnání s kontrolním vehikulem po dobu nejméně 18měsíčního sledování a předloží výsledky tohoto hodnocení. Studie se provede na základě schváleného protokolu. Závěrečná zpráva ze studie bude předložena:	31. prosince 2024
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti:	

Za účelem prozkoumání četnosti kožních malignit (spinocelulárního karcinomu, Bowenovy choroby, bazocelulárního karcinomu, keratoakantomu, maligního melanomu) u pacientů se solární keratózou léčených ingenol-mebutátem držitel rozhodnutí o registraci provede kohortovou studii porovnávající pacienty léčené ingenol-mebutátem s pacienty vystavenými jiným léčbám solární keratózy a předloží výsledky této studie.	
Závěrečná zpráva ze studie bude předložena:	31. prosince 2020

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA S GELEM 150 mikrogramů/g

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Picato 150 mikrogramů/g gel
ingenoli mebutas

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram gelu obsahuje ingenoli mebutas 150 mikrogramů. Jedna tuba obsahuje ingenoli mebutas 70 mikrogramů v 0,47 g gelu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

isopropylalkohol
hyetelosa
monohydrát kyseliny citronové
dihydrát natrium-citrát
benzylalkohol
čištěná voda

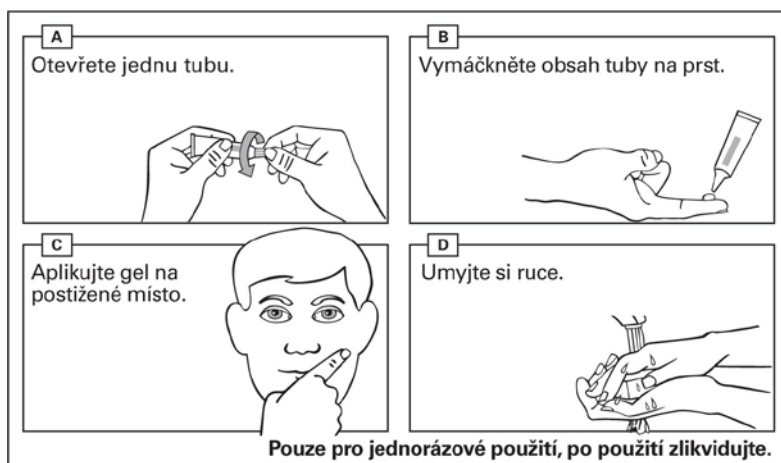
4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

gel
3 tuby

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Kožní podání.

Bude vytištěno na vnitřní straně víčka krabičky:



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/796/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Picato 150 µg/g

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA S GELEM 500 mikrogramů/g

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Picato 500 mikrogramů/g gel
ingenoli mebutas

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden gram gelu obsahuje ingenoli mebutas 500 mikrogramů. Jedna tuba obsahuje ingenoli mebutas 235 mikrogramů v 0,47 g gelu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

isopropylalkohol
hyetelosa
monohydrát kyseliny citronové
dihydrát natrium-citrát
benzylalkohol
čištěná voda

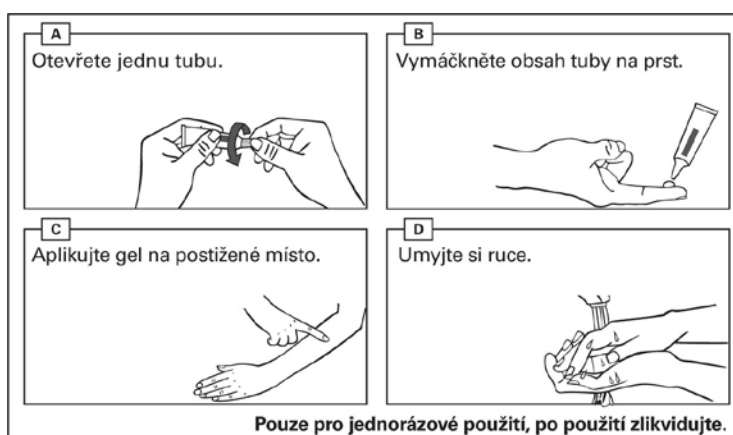
4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

gel
2 tuby

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Kožní podání.

Bude vytištěno na vnitřní straně víčka krabíčky:



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/796/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Picato 500 µg/g

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**TUBA S GELEM 150 µg/g****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Picato 150 µg/g gel
ingenoli mebutas
Kožní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,47 g

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**TUBA S GELEM 500 µg/g****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Picato 500 µg/g gel
ingenoli mebutas
Kožní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,47 g

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Picato 150 mikrogramů/g gel ingenoli mebutas

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Picato a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Picato používat
3. Jak se přípravek Picato používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Picato uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Picato a k čemu se používá

Picato obsahuje léčivou látku ingenol-mebutát.

Tento přípravek se používá k lokální (k aplikaci na kůži) léčbě solární keratózy, také nazývané aktinická keratóza, u dospělých. Solární keratózy jsou místa s hrubou (zrohovatělou) kůží pozorovaná u lidí, kteří byli v průběhu svého života vystaveni příliš často slunečnímu záření. Picato 150 mikrogramů/g gel se používá k léčbě solární keratózy na obličeji a vlasové pokožce.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Picato používat

Nepoužívejte přípravek Picato

- jestliže jste alergický(á) na ingenol-mebutát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Picato se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Nedávejte si přípravek Picato do očí. Po aplikaci gelu si důkladně umyjte ruce. Pokud se dotknete oblasti, do které jste aplikoval(a) gel, umyjte si ruce znovu. Dávejte si pozor, abyste nepřenesl(a) gel z léčené oblasti do očí. Při náhodném zasažení ihned vypláchněte oči velkým množstvím vody a co nejdříve vyhledejte lékařskou pomoc.
- Léčivý přípravek nepolykejte. Při náhodném požití tohoto léčivého přípravku vypijte velké množství vody a vyhledejte lékařskou pomoc.
- Ujistěte se, že se kůže zahojila po jakékoli jiné léčbě nebo operaci předtím, než tento léčivý přípravek použijete. Přípravek Picato neaplikujte na otevřené rány nebo poškozenou kůži.
- Neaplikujte tento přípravek vnitřně, kolem očí, do nosních dírek, do uší ani na rty.

- Co nejvíce se vyhýbejte slunečním paprskům (včetně horského slunce a solária).
- Sledujte jakékoli nové šupinaté červené skvrny, otevřené rány, vyvýšené nebo bradavičnaté výrůstky v léčeném místě. V případě jejich výskytu to neprodleně sdělte svému lékaři.
- Tento léčivý přípravek je určen k léčbě jednoho místa o rozměru 25 cm² po dobu tří dní.
- Neaplikujte více gelu, než Vám doporučil lékař.
- Po léčbě tímto přípravkem byste měl(a) očekávat vznik lokalizovaných kožních reakcí jako zčervenání a otok (viz bod 4). Kontaktujte svého lékaře, jestliže tyto lokalizované kožní reakce budou závažné.

Děti a dospívající

Solární keratóza se u dětí nevyskytuje a tento léčivý přípravek nesmí být použit u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Picato

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Pokud jste v minulosti Picato nebo jiné podobné léčivé přípravky používal(a), informujte o tom svého lékaře předtím, než zahájíte léčbu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Přípravek Picato byste neměla používat, pokud jste těhotná.

Pokud kojíte, vyhněte se fyzickému kontaktu mezi dítětem a léčeným místem po dobu šesti hodin po aplikaci tohoto přípravku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Picato používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

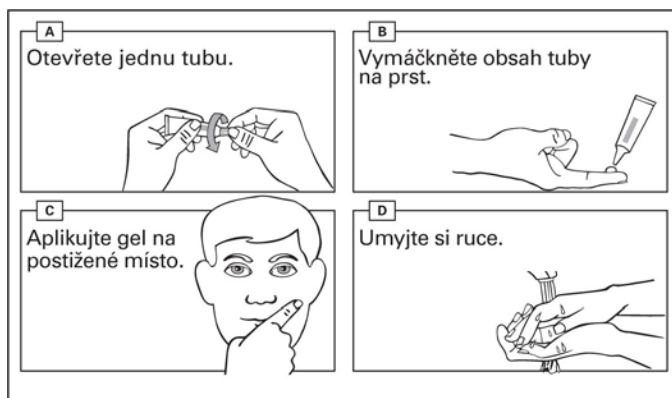
Pokud máte předepsané 2 různé síly určené k léčbě 2 různých oblastí, nanášejte předepsanou sílu pouze na správnou oblast. Přípravek Picato 500 mikrogramů/g gel nenanášejte na obličej a vlasovou pokožku, protože by mohlo dojít k intenzivním místním reakcím na kůži.

- Léčba solární keratózy na obličeji a vlasové pokožce spočívá v aplikaci jedné tuby přípravku Picato gel 150 mikrogramů/g (obsahující 70 mikrogramů ingenol-mebutátu) jednou denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů.

Návod k použití:

- Otevřete novou tubu pokaždé, když budete chtít použít tento léčivý přípravek. Odstraňte uzávěr z tuby bezprostředně před použitím.
- Vymáčkněte gel z jedné tuby na špičku prstu.
- Naneste obsah jedné tuby na jedno postižené místo o rozměru 25 cm² (např. 5 cm x 5 cm).
- Jemně vmasírujte do postiženého místa.
- Počkejte 15 minut, než gel zaschne. Ošetřené místo se nedotýkejte po dobu šesti hodin po aplikaci přípravku.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou ihned po aplikaci gelu a také mezi aplikacemi, pokud máte předepsané dvě různé síly pro dvě různé oblasti.

- Neaplikujte tento léčivý přípravek ihned po vysprchování nebo méně než dvě hodiny před spaním.
- Místa, na která byl gel aplikován, nemyjte nejméně po dobu šesti hodin po aplikaci.
- Nedotýkejte se ošetřených míst, ani nedovolte, aby se jich dotýkaly jiné osoby nebo zvířata po dobu šesti hodin po aplikaci gelu.
- Na ošetřené místo nepřikládejte po aplikaci tohoto léčivého přípravku neprodyšný nebo voděodolný obvaz.
- Úplný léčebný účinek lze posoudit přibližně za 8 týdnů po léčbě.



Jestliže jste použil(a) přípravek Picato k léčbě krku

Pokud se více než polovina postiženého místa vyskytuje v *horní* části krku:

- použijte přípravek Picato 150 mikrogramů/g gel (obličej a vlasová pokožka)

Pokud se více než polovina postiženého místa vyskytuje v *dolní* části krku:

- použijte přípravek Picato 500 mikrogramů/g gel (trup a končetiny)

Jestliže jste použil(a) více přípravku Picato, než jste měl(a)

Postižené místo omyjte mýdlem a vodou. Obrátte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka, jestliže jste měl(a) závažné kožní reakce.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Picato

Kontaktujte prosím svého lékaře nebo lékárníka, jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Picato.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Bezodkladně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás při léčbě tímto přípravkem vyskytne alergická reakce, která může zahrnovat otok úst, jazyka a krku. Tento nežádoucí účinek je méně častý.

Po použití tohoto léčivého přípravku je pravděpodobné, že kůže, na kterou byl přípravek aplikován, může zčervenat, odlupovat se a může dojít k tvorbě strupů. K těmto nežádoucím účinkům velmi často dochází během jednoho dne po aplikaci tohoto přípravku. Tyto nežádoucí účinky se mohou zhoršit až do jednoho týdne po vysazení tohoto přípravku. Obvykle vymizí během dvou týdnů od zahájení léčby.

Může se vyskytnout infekce kůže léčeného místa (infekce byla hlášena jako častý nežádoucí účinek, který může postihnout až 1 z 10 pacientů, po ošetření obličeje a vlasové pokožky).

Otok v místě aplikace je velmi běžný (byl hlášen u více než 1 z 10 pacientů). Otok v místě aplikace na obličeji nebo vlasové pokožce může vlivem gravitace přejít do oblasti oka.

Pokud příznaky popsané výše zesílí po prvním týdnu po vysazení tohoto přípravku, nebo pokud se objeví hnis, může u Vás dojít ke vzniku infekce, a proto kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky spojené s léčbou obličeje a vlasové pokožky:

Velmi časté nežádoucí účinky týkající se postiženého místa, mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů:

Na léčeném místě:

- může dojít k povrchovému poškození vnější vrstvy kůže (eroze),
- puchýře (vezikuly, pustuly),
- odlupování kůže (exfoliace),
- strupy,
- zčervenání způsobené rozšířením malých cév (erytém),
- bolest (včetně pálení v místě aplikace).

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky spojené s léčbou trupu a končetin:

Velmi časté nežádoucí účinky týkající se postiženého místa, mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů:

Na léčeném místě:

- může dojít k povrchovému poškození vnější vrstvy kůže (eroze),
- puchýře (vezikuly, pustuly),
- odlupování kůže (exfoliace),
- strupy,
- zčervenání způsobené rozšířením malých cév (erytém).

Další možné nežádoucí účinky spojené s léčbou obličeje a vlasové pokožky:

Časté nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 z 10 pacientů:

Na léčeném místě:

- svědění (pruritus),
- podráždění.

Další nežádoucí účinky:

- otok kolem očí (periorbitální edém),
- otok (edém) očního víčka,
- bolest hlavy.

Méně časté nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů:

Na léčeném místě:

- brnění nebo znecitlivění (parestezie),
- otevřené rány (vředy),
- výtok (sekrece) tekutiny,
- změna barvy kůže (změna pigmentace).

Další nežádoucí účinky:

- bolest očí,
- poranění nebo podráždění povrchu oka (rohovky, spojivky) po náhodné expozici (zasažení oka).

Vzácné nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů:

Na léčeném místě:

- zjizvení.

Další možné nežádoucí účinky spojené s léčbou trupu a končetin:

Časté nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 z 10 pacientů:

Na léčeném místě:

- svědění (pruritus),
- podráždění,
- bolest (včetně pálení v místě aplikace).

Méně časté nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů:

Na léčeném místě:

- brnění nebo znecitlivění (parestezie),
- otevřené rány (vředy),
- změna barvy kůže (změna pigmentace),
- pocit tepla.

Další nežádoucí účinky:

- poranění nebo podráždění povrchu oka (rohovky, spojivky) po náhodné expozici (zasažení oka).

Vzácné nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů:

Na léčeném místě:

- zjizvení.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Picato uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za Použitelné do a na tubě za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Pouze pro jednorázové použití. Po otevření tuby opětovně nepoužívejte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Picato obsahuje

- Léčivou látkou je ingenoli mebutas. Jeden gram gelu obsahuje ingenoli mebutas 150 mikrogramů. Jedna tuba obsahuje ingenoli mebutas 70 mikrogramů v 0,47 g gelu.
- Dalšími složkami jsou isopropylalkohol, hyetelosa, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, benzylalkohol, čištěná voda.

Jak přípravek Picato vypadá a co obsahuje toto balení

Picato 150 mikrogramů/g gel je čirý bezbarvý gel a jedna krabička obsahuje tři tuby s 0,47 g gelu v jedné tubě.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Picato 500 mikrogramů/g gel ingenoli mebutas

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Picato a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Picato používat
3. Jak se přípravek Picato používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Picato uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Picato a k čemu se používá

Picato obsahuje léčivou látku ingenol-mebutát.

Tento přípravek se používá k lokální (k aplikaci na kůži) léčbě solární keratózy, také nazývané aktinická keratóza, u dospělých. Solární keratózy jsou místa s hrubou (zrohovatělou) kůží pozorovaná u lidí, kteří byli v průběhu svého života vystaveni příliš často slunečnímu záření. Picato 500 mikrogramů/g gel se používá k léčbě solární keratózy na těle, pažích, rukou a nohou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Picato používat

Nepoužívejte přípravek Picato

- jestliže jste alergický(á) na ingenol-mebutát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Picato se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Nedávejte si přípravek Picato do očí. Po aplikaci gelu si důkladně umyjte ruce. Pokud se dotknete oblasti, do které jste aplikoval(a) gel, umyjte si ruce znovu. Dávejte si pozor, abyste nepřenesl(a) gel z léčené oblasti do očí. Při náhodném zasažení ihned vypláchněte oči velkým množstvím vody a co nejdříve vyhledejte lékařskou pomoc.
- Léčivý přípravek nepolykejte. Při náhodném požití tohoto léčivého přípravku vypijte velké množství vody a vyhledejte lékařskou pomoc.
- Ujistěte se, že se kůže zahojila po jakékoli jiné léčbě nebo operaci předtím, než tento léčivý přípravek použijete. Přípravek Picato neaplikujte na otevřené rány nebo poškozenou kůži.
- Neaplikujte tento přípravek vnitřně, kolem očí, do nosních dírek, do uší ani na rty.

- Co nejvíce se vyhýbejte slunečním paprskům (včetně horského slunce a solária).
- Sledujte jakékoli nové šupinaté červené skvrny, otevřené rány, vyvýšené nebo bradavičnaté výrůstky v léčeném místě. V případě jejich výskytu to neprodleně sdělte svému lékaři.
- Tento léčivý přípravek je určen k léčbě jednoho místa o rozměru 25 cm² po dobu dvou dní.
- Neaplikujte více gelu, než Vám doporučil lékař.
- Po léčbě tímto přípravkem byste měl(a) očekávat vznik lokalizovaných kožních reakcí jako zčervenání a otok (viz bod 4). Kontaktujte svého lékaře, jestliže tyto lokalizované kožní reakce budou závažné.

Děti a dospívající

Solární keratóza se u dětí nevyskytuje a tento léčivý přípravek nesmí být použit u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Picato

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Pokud jste v minulosti Picato nebo jiné podobné léčivé přípravky používal(a), informujte o tom svého lékaře předtím, než zahájíte léčbu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek Picato byste neměla používat, pokud jste těhotná.

Pokud kojíte, vyhněte se fyzickému kontaktu mezi dítětem a léčeným místem po dobu šesti hodin po aplikaci tohoto přípravku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Picato používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

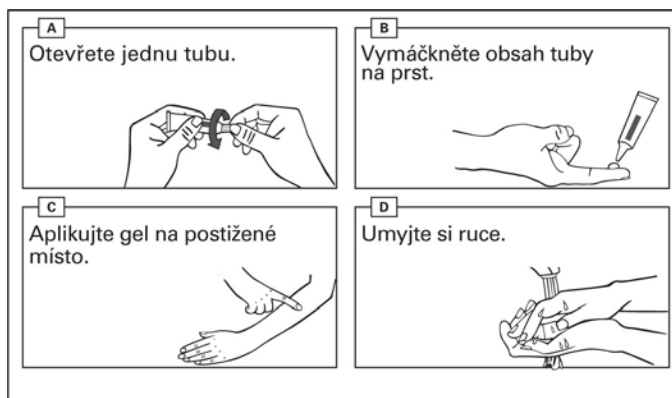
Pokud máte předepsané 2 různé síly určené k léčbě 2 různých oblastí, nanášejte předepsanou sílu pouze na správnou oblast. Přípravek Picato 500 mikrogramů/g gel nenanášejte na obličej a vlasovou pokožku, protože by mohlo dojít k intenzivním místním reakcím na kůži.

- Léčba solární keratózy na těle, pažích, rukou a nohou spočívá v aplikaci jedné tuby přípravku Picato gel 500 mikrogramů/g (obsahující 235 mikrogramů ingenol-mebutátu) jednou denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů.

Návod k použití:

- Otevřete novou tubu pokaždé, když budete chtít použít tento léčivý přípravek. Odstraňte uzávěr z tuby bezprostředně před použitím.
- Vymáčkněte gel z jedné tuby na špičku prstu.
- Naneste obsah jedné tuby na jedno postižené místo o rozměru 25 cm² (např. 5 cm x 5 cm).
- Jemně vmasírujte do postiženého místa.
- Počkejte 15 minut, než gel zaschne. Ošetřené místo se nedotýkejte po dobu šesti hodin po aplikaci přípravku.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou ihned po aplikaci gelu a také mezi aplikacemi, pokud máte předepsané dvě různé síly pro dvě různé oblasti. Pokud je gel aplikován na ruce, umyjte si pouze prst, kterým byl gel aplikován na kůži.

- Neaplikujte tento léčivý přípravek ihned po vyspřechování nebo méně než dvě hodiny před spaním.
- Místa, na která byl gel aplikován, nemyjte nejméně po dobu šesti hodin po aplikaci.
- Nedotýkejte se ošetřených míst, ani nedovolte, aby se jich dotýkaly jiné osoby nebo zvířata po dobu šesti hodin po aplikaci gelu.
- Na ošetřené místo nepřikládejte po aplikaci tohoto léčivého přípravku neprodyšný nebo voděodolný obvaz.
- Úplný léčebný účinek lze posoudit přibližně za 8 týdnů po léčbě.



Jestliže jste použil(a) přípravek Picato k léčbě krku

Pokud se více než polovina postiženého místa vyskytuje v *horní* části krku:

- použijte přípravek Picato 150 mikrogramů/g gel (obličej a vlasová pokožka)

Pokud se více než polovina postiženého místa vyskytuje v *dolní* části krku:

- použijte přípravek Picato 500 mikrogramů/g gel (trup a končetiny)

Jestliže jste použil(a) více přípravku Picato, než jste měl(a)

Postižené místo omyjte mýdlem a vodou. Obráťte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka, jestliže jste měl(a) závažné kožní reakce.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Picato

Kontaktujte prosím svého lékaře nebo lékárníka, jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Picato.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Bezodkladně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás při léčbě tímto přípravkem vyskytne alergická reakce, která může zahrnovat otok úst, jazyka a krku. Tento nežádoucí účinek je méně častý.

Po použití tohoto léčivého přípravku je pravděpodobné, že kůže, na kterou byl přípravek aplikován, může zčervenat, odlupovat se a může dojít k tvorbě strupů. K těmto nežádoucím účinkům velmi často dochází během jednoho dne po aplikaci tohoto přípravku. Tyto nežádoucí účinky se mohou zhoršit až do jednoho týdne po vysazení tohoto přípravku. Obvykle vymizí během čtyř týdnů od zahájení léčby.

Může se vyskytnout infekce kůže léčeného místa (infekce byla hlášena jako častý nežádoucí účinek, který může postihnout až 1 z 10 pacientů, po ošetření obličeje a vlasové pokožky).

Otok v místě aplikace je velmi běžný (byl hlášen u více než 1 z 10 pacientů). Otok v místě aplikace na obličeji nebo vlasové pokožce může vlivem gravitace přejít do oblasti oka.

Pokud příznaky popsané výše zesílí po prvním týdnu po vysazení tohoto přípravku, nebo pokud se objeví hnis, může u Vás dojít ke vzniku infekce, a proto kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky spojené s léčbou obličeje a vlasové pokožky:

Velmi časté nežádoucí účinky týkající se postiženého místa, mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů:

Na léčeném místě:

- může dojít k povrchovému poškození vnější vrstvy kůže (eroze),
- puchýře (vezikuly, pustuly),
- odlupování kůže (exfoliace),
- strupy,
- zčervenání způsobené rozšířením malých cév (erytém),
- bolest (včetně pálení v místě aplikace).

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky spojené s léčbou trupu a končetin:

Velmi časté nežádoucí účinky týkající se postiženého místa, mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů:

Na léčeném místě:

- může dojít k povrchovému poškození vnější vrstvy kůže (eroze),
- puchýře (vezikuly, pustuly),
- odlupování kůže (exfoliace),
- strupy,
- zčervenání způsobené rozšířením malých cév (erytém).

Další možné nežádoucí účinky spojené s léčbou obličeje a vlasové pokožky:

Časté nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 z 10 pacientů:

Na léčeném místě:

- svědění (pruritus),
- podráždění.

Další nežádoucí účinky:

- otok kolem očí (periorbitální edém),
- otok (edém) očního víčka,
- bolest hlavy.

Méně časté nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů:

Na léčeném místě:

- brnění nebo znecitlivění (parestezie),
- otevřené rány (vředy),
- výtok (sekrece) tekutiny,
- změna barvy kůže (změna pigmentace).

Další nežádoucí účinky:

- bolest očí,
- poranění nebo podráždění povrchu oka (rohovky, spojivky) po náhodné expozici (zasažení oka).

Vzácné nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů:

Na léčeném místě:

- zjizvení.

Další možné nežádoucí účinky spojené s léčbou trupu a končetin:

Časté nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 z 10 pacientů:

Na léčeném místě:

- svědění (pruritus),
- podráždění,
- bolest (včetně pálení v místě aplikace).

Méně časté nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů:

Na léčeném místě:

- brnění nebo znecitlivění (parestezie),
- otevřené rány (vředy),
- změna barvy kůže (změna pigmentace),
- pocit tepla.

Další nežádoucí účinky:

- poranění nebo podráždění povrchu oka (rohovky, spojivky) po náhodné expozici (zasažení oka).

Vzácné nežádoucí účinky, mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů:

Na léčeném místě:

- zjizvení.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Picato uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za Použitelné do a na tubě za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Pouze pro jednorázové použití. Po otevření tuby opětovně nepoužívejte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Picato obsahuje

- Léčivou látkou je ingenoli mebutas. Jeden gram gelu obsahuje ingenoli mebutas 500 mikrogramů. Jedna tuba obsahuje ingenoli mebutas 235 mikrogramů v 0,47 g gelu.
- Dalšími složkami jsou isopropylalkohol, hyetelosa, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, benzylalkohol, čištěná voda.

Jak přípravek Picato vypadá a co obsahuje toto balení

Picato 500 mikrogramů/g gel je čirý bezbarvý gel a jedna krabička obsahuje tři tuby s 0,47 g gelu ve dvou tubách.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Léčivý přípravek již není registrován

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) ingenol-mebutátu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k účelu léčby solární keratózy, kterým je prevence kožních malignit, a s ohledem na počet případů kožního nádoru hlášených u ingenol-mebutátu v klinických studiích a po uvedení na trh, má výbor PRAC vážné obavy z vlivu rizika kožních nádorů na poměr přínosů a rizik přípravku Picato. Výbor PRAC zastává stanovisko, že je potřeba pečlivě přezkoumat vliv všech dostupných údajů spojených s kožními malignitami, včetně výsledků studie LP0041-63, na poměr přínosů a rizik přípravku Picato. Dále je třeba upravit informace o přípravku týkající se použití ingenol-mebutátu a rizika kožních malignit. Výbor PRAC rovněž souhlasí s tím, že je potřeba rozeslat DHPC, aby se toto riziko minimalizovalo.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ingenol-mebutátu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících ingenol-mebutát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Léčivý přípravek již není registrován