

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Picato 150 mikrogramov/gram gél

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý gram gélu obsahuje 150 µg ingenolmebutátu (ingenoli mebutas). Každá tuba obsahuje 70 µg ingenolmebutátu v 0,47 g gélu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Gél.

Číry gél bez sfarbenia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Picato je indikovaný na kožnú liečbu nehyperkeratotickej a nehypertropickej aktinickej keratózy u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

*Aktinická keratóza na tvári a na pokožke hlavy u dospelých*

Na postihnutú oblasť sa má raz denne nanášať jedna tuba gélu Picato 150 µg/g (ktorá obsahuje 70 µg ingenolmebutátu) počas troch po sebe nasledujúcich dní.

Optimálny liečebný účinok je badateľný približne 8 týždňov po liečbe.

Ak je pri následnom vyšetrení po 8 týždňoch zistená neúplná reakcia liečenej oblasti alebo ak sa lézie, ktoré pri tomto vyšetrení zmizli, znovu objavia pri nasledujúcich vyšetreniach, môže byť nasadený ďalší liečebný cyklus liekom Picato.

#### *Pediatrická populácia*

Použitie lieku Picato sa netýka pediatrickej populácie.

#### *Starší pacienti*

Nie je nutné upravovať dávkovanie (pozri časť 5.1).

#### *Pacienti s oslabeným imunitným systémom*

Klinické údaje, ktoré sa týkajú liečby pacientov s oslabeným imunitným systémom, nie sú dostupné, ale systémové riziká sa neočakávajú, pretože ingenolmebutát sa neabsorbuje systémovo.

#### Spôsob podávania

Obsah jednej tuby umožňuje pokryť liečené miesto s plochou približne 25 cm<sup>2</sup> (t.j. 5 cm x 5 cm). Tuba je určená iba na jedno použitie a po použití sa má zlikvidovať (pozri časť 6.6).

Gél z tuby sa má vytlačiť na konček prsta a rovnomerne rozotrieť po celej ploche liečeného miesta, nechať zaschnúť na 15 minút. Obsah jednej tuby sa má použiť na jedno liečené miesto s plochou 25 cm<sup>2</sup>.

Na jednorazové použitie.

#### *Ošetrovanie krku:*

Ak sa viac ako polovica liečeného miesta nachádza v hornej časti krku, má sa použiť gél Picato s koncentráciou 150 µg/g v dávkovaní pre tvár a pokožku hlavy. Ak sa viac ako polovica liečeného miesta nachádza v spodnej časti krku, má sa použiť gél Picato s koncentráciou 500 µg/g v dávkovaní pre trup a končatiny.

Ak sú ošetrované súčasne oblasti na tvári alebo pokožke hlavy a iná oblasť na trupe alebo končatinách, pacientom je nutné vysvetliť dôležitosť použitia správnych síl. Gél Picato s koncentráciou 500 µg/g nie je vhodné nanášať na tvár alebo pokožku hlavy, keďže to môže viesť k vyššej incidencii lokálnych reakcií pokožky.

Pacienti majú byť poučení, že si majú okamžite po nanosení gélu Picato a medzi topickými aplikáciami pri použití rôznych síl na dvoch rôznych oblastiach umyť ruky vodou a mydlom. Ak sa liečené miesta nachádzajú na rukách, pacienti si majú umyť iba konček prsta, ktorý použili na nanosenie gélu. Po nanosení gélu Picato sa treba vyhnúť počas 6 hodín dotýkaniu a umývaniu liečeného miesta. Po uplynutí tohto časového intervalu môžete liečené miesto umyť jemným mydlom a vodou.

Gél Picato sa nemá použiť okamžite po sprche a ani skôr ako 2 hodiny pred spaním.

Po nanosení gélu Picato sa liečené miesto nemá zakryvať okluzívnymi obväzmi.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Vystavenie očí liečivu

Kontakt s očami môže viesť k chemickej konjunktivitíde a popáleniu rohovky. Pacienti si musia po nanosení gélu a kontakte s ošetrovanou oblasťou starostlivo umyť ruky, aby gél nechcene nepreniesli do očí. Ak dôjde k náhodnému vystaveniu, oči sa majú okamžite vypláchnuť veľkým množstvom vody a pacient má urýchlene vyhľadať lekársku pomoc. V prípade náhodného vystavenia očí gélu Picato je možné očakávať očné problémy, ako je bolesť očí, edém viečka alebo periorbitálny edém (pozri časť 4.8).

#### Požitie

Gél Picato sa nesmie užiť. Ak dôjde k náhodnému užitiu, pacient má vypiť veľké množstvo vody a vyhľadať lekársku pomoc.

#### Všeobecne

Nanášanie lieku Picato sa neodporúča, pokiaľ sa pokožka úplne nezahojí po liečbe akýmkoľvek iným liekom alebo po chirurgickom zákroku a nemá sa nanášať na otvorené rany alebo poškodenú pokožku, kde je narušená kožná bariéra.

Picato sa nemá používať v blízkosti očí, na vnútornej strane nosných dierok, na vnútornej strane uší alebo na prách.

#### Lokálne reakcie pokožky

Po nanosení lieku Picato na kožu je možné očakávať lokálne reakcie pokožky, napríklad erytém, šupinatenie alebo zhrubnutie pokožky (pozri časť 4.8). Lokálne reakcie pokožky sú prechodné a obyčajne k nim dochádza do 1 dňa od začatia liečby s vrcholom intenzity do 1 týždňa od ukončenia liečby. Lokálne reakcie pokožky obyčajne zmiznú do 2 týždňov od začatia liečby pri liečbe oblastí na tvári a pokožke hlavy a do 4 týždňov od začatia liečby pri liečení oblastí na trupe a končatinách. Účinok liečby nemôže byť adekvátne vyhodnotený, kým lokálne reakcie pokožky nezmiznú.

#### Vystavenie slnečnému žiareniu

Boli vykonané štúdie s cieľom vyhodnotiť účinky ožiarenia pokožky UV žiarením po jednom alebo viacerých použitíach gélu s obsahom 100 µg/g ingenolmebutátu. Gél obsahujúci ingenolmebutát nepreukázal žiadny potenciál týkajúci sa svetelného ožiarenia alebo fotoalergických účinkov. Vzhľadom na povahu ochorenia sa však pacient má vyvarovať nadmernému vystaveniu sa slnečnému žiareniu (vrátane horského slnka a solárnych žiaričov) alebo ho má minimalizovať.

#### Keratoakantóm, bazocelulárny karcinóm, Bowenova choroba, skvamózny bunkový karcinóm

Z klinického skúšania po schválení a uvedení na trh boli prijaté hlásenia keratoakantómu, bazocelulárneho karcinómu, Bowenovej choroby, skvamózneho bunkového karcinómu, ktoré sa vyskytli v liečenej oblasti s časom nástupu od týždňov po mesiace, po použití gélu s obsahom ingenolmebutátu (pozri časť 5.1). Ingenolmebutát sa má používať opatrne u pacientov s históriou zhubného nádoru kože. Zdravotnícki pracovníci musia poučiť pacientov, aby boli ostražití pri každej lézii, ktorá sa objaví v liečenej oblasti, a aby pri akomkoľvek náleze vyhládali okamžitú lekársku starostlivosť.

#### Liečba aktinickej keratózy

Lézie klinicky atypické pre aktinickú keratózu alebo s podozrením na malignitu treba podrobiť biopsii a má sa určiť vhodná liečba.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Interakcie so systémovo absorbovanými liekmi sú považované za nepravdepodobné, keďže nedochádza k systémovej absorpcii lieku Picato.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití ingenolmebutátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali miernu embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Riziká pre ľudí používajúcich kožnú liečbu ingenolmebutátom sa považujú za nepravdepodobné, keďže Picato sa systémovo neabsorbuje. Ako preventívne opatrenie je však vhodné uprednostniť nepoužívanie lieku Picato počas tehotenstva.

#### Dojčenie

Neočakávajú sa žiadne účinky u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže Picato sa systémovo neabsorbuje. Dojčiaca matka však má byť upozornená, že novorodenec/dojča sa má vyvarovať fyzickému kontaktu s liečenou oblasťou počas 6 hodín po aplikácii lieku Picato.

#### Fertilita

Neboli vykonané žiadne štúdie fertility s ingenolmebutátom.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Picato nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú lokálne reakcie pokožky, ktoré zahŕňajú erytém, šupinatenie/zhrubnutie pokožky, tvorbu krúst, opuchnutie, tvorbu vezikúl/pustúl a eróziu/ulceráciu v

mieste aplikácie gélu s ingenolmebutátom, pozri tabuľka 1 podľa terminológie MedDRA. Po aplikácii ingenolmebutátu došlo u väčšiny pacientov (viac než 95 %) k výskytu jednej alebo viacerých lokálnych reakcií pokožky. Infekcia v mieste aplikácie bola hlásená pri liečbe tváre a pokožky hlavy.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 1 zobrazuje expozíciu lieku Picato 150 µg/g alebo 500 µg/g u 499 pacientov s aktinickou keratózou, liečených v štyroch vehikulom kontrolovaných štúdiách fázy 3, s celkovým počtom 1002 pacientov a v hláseniach po uvedení na trh. Pacienti boli lokálne liečení (oblasť s plochou 25 cm<sup>2</sup>) liekom Picato s koncentraciami 150 µg/g alebo 500 µg/g alebo vehikulom raz denne počas 3 alebo 2 po sebe nasledujúcich dní.

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie podľa triedy systémového orgánu MedDRA a anatomickej lokalizácie.

Frekvencie boli definované pomocou nasledovnej konvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

<b>Tabuľka č. 1 Nežiaduce reakcie podľa klasifikácie systémových orgánov podľa MedDRA</b>		
	<b>Frekvencia</b>	
<b>Trieda systémového orgánu</b>	<b>Tvár a pokožka hlavy</b>	<b>Trup a končatiny</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>		
Pustuly v mieste aplikácie	Veľmi časté	Veľmi časté
Infekcia v mieste aplikácie	Časté	
<b>Poruchy imunitného systému</b>		
Hypersenzitivita (vrátane angioedému)	Menej časté	Menej časté
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Bolesti hlavy	Časté	
<b>Poruchy oka*</b>		
Edém očného viečka	Časté	
Periorbitálny edém	Časté	
Chemická konjunktivitída, popálenie rohovky**	Menej časté	Menej časté
Bolesť očí	Menej časté	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
Erózia v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Vezikuly v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Opuchy v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Exfoliácia v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Chrasty v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Erytém v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť v mieste podania***	Veľmi časté	Časté
Svrbenie v mieste podania	Časté	Časté
Podráždenie v mieste podania	Časté	Časté
Výtok v mieste podania	Menej časté	

Parestézia v mieste podania	Menej časté	Menej časté
Vred v mieste podania	Menej časté	Menej časté
Zmeny pigmentácie v mieste podania	Menej časté	Menej časté
Pocit tepla v mieste podania		Menej časté
Zjazvenie v mieste podania	Zriedkavé	Zriedkavé

\*: Opuchy v mieste podania na tvári alebo na pokožke hlavy môžu pôsobením gravitácie prejsť až do oblasti oka

\*\* : Náhodné vniknutie do oka: Po uvedení na trh boli prijaté hlásenia chemickej konjunktivitídy a popálenia rohovky súvisiace s náhodným vniknutím do oka (prevencia vniknutia do oka, pozri časti 4.2 a 4.4)

\*\*\*: Vráťane pálenia v mieste podania.

#### Popis vybratých nežiaducich reakcií

Vyskytnuté lokálne reakcie pokožky, ktoré nastali vo viac ako 1 % pri aplikácii „tvár/pokožka na hlave“ a „trup/končatiny“, sú: erytém miesta podania (94 % a 92 %), exfoliácia v mieste podania (85 % a 90 %), chrasty v mieste podania (80 % a 74 %), opuch v mieste podania (79 % a 64 %), vezikuly v mieste podania (13 % a 20 %), pustuly v mieste podania (43 % a 23 %) a erózia miesta podania (31 % a 25 %).

Vážne lokálne reakcie pokožky sa vyskytli u 29 % pacientov na tvári a pokožke hlavy a u 17 % pacientov na trupe a končatinách. K výskytu vážnych lokálnych reakcií pokožky dochádzalo na tvári a pokožke hlavy či trupe a končatinách vo viac ako 1 % a sú to: erytém v mieste podania (24 % a 15 %), exfoliácia v mieste podania (9 % a 8 %), chrasty v mieste podania (6 % a 4 %), opuch v mieste podania (5 % a 3 %) a pustuly v mieste podania (5 % a 1 %).

#### Dlhodobé sledovanie

Celkom bolo sledovaných počas ďalších 12 mesiacov 198 pacientov s úplným zotavením na 57. deň (184 pacientov bolo liečených liekom Picato a 14 vehikulom). V ďalšej štúdií bolo 329 pacientov spočiatku liečených kryoterapiou na tvári alebo pokožke hlavy randomizovaných po troch týždňoch do skupiny lieku Picato 150 µg/g (n = 158) alebo do skupiny vehikula (n = 150) podávaných počas 3 dní na rovnakú oblasť. 149 pacientov zo skupiny lieku Picato a 140 pacientov zo skupiny vehikula bolo sledovaných počas 12 mesiacov. V neskoršej štúdií bolo 450 pacientov spočiatku liečených liekom Picato 150 µg/g, 134 z týchto pacientov bolo randomizovaných do druhého liečebného cyklu liekom Picato 150 µg/g a pacienti boli sledovaní počas 12 mesiacov od prvej liečby. Tieto výsledky nezmenili bezpečnostný profil lieku Picato (pozri časť 5.1).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie liekom Picato môže viesť k zvýšenej incidencii lokálnej reakcií pokožky. Manažment predávkovania má pozostávať z liečby klinických príznakov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká a chemoterapeutiká používané v dermatológii, iné chemoterapeutiká, ATC kód: D06BX02.

### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku ingenolmebutátu používaného pri aktinickej keratóze nie je úplne preskúmaný. Modely *in vivo* a *in vitro* preukázali dvojitý mechanizmus účinku ingenolmebutátu: 1) indukcia lokálneho usmrtenia buniek lézií a 2) podpora zápalovej reakcie charakterizovanej lokálnou indukciou prózpalových cytokínov a chemokínov a infiltráciou imunokompetentných buniek.

### Farmakodynamické účinky

Výsledky dvoch klinických štúdií, ktoré sa týkajú biologických účinkov ingenolmebutátu preukázali, že topické použitie vyvolalo epidermálnu nekrózu a silnú zápalovú reakciu v epiderme aj hornej vrstve dermy liečenej pokožky s dominantnou infiltráciou T buniek, neutrofilov a makrofágov. Nekróza dermy bola pozorovaná iba zriedka.

Profily expresie génov biopsie pokožky z liečených oblastí naznačujú zápalovú reakciu a reakciu na zranenie, čo je konzistentné s histologickým nálezom.

Neinvasívne vyšetrenie liečenej kože pomocou odrazového konfokálneho mikroskopu ukázalo, že zmeny pokožky vyvolané ingenolmebutátom sú vratné s takmer úplnou normalizáciou meraných parametrov na 57. deň po liečbe, čo je podporované klinickými nálezmi i štúdiou na zvieratách.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lieku Picato 150 µg/g aplikovaného na tvár alebo pokožku hlavy počas 3 po sebe nasledujúcich dní bola študovaná v rámci dvoch dvojito zaslepených klinických štúdií kontrovaných vehikulom, do ktorých bolo zapojených 547 dospelých pacientov. Účinnosť a bezpečnosť lieku Picato 500 µg/g aplikovaného na trup alebo končatiny počas 2 po sebe nasledujúcich dní bola zase študovaná v rámci dvoch dvojito zaslepených klinických štúdií kontrovaných vehikulom, do ktorých bolo zapojených 458 dospelých pacientov. Pacienti pokračovali v štúdiách počas dodatočného sledovania, ktoré trvalo 8 týždňov. V priebehu tejto doby sa vracali na klinické pozorovania a sledovanie bezpečnosti. Účinnosť, ktorá je meraná ako pomer úplných a čiastočných zotavení, rovnako ako medián percentuálneho zníženia, bola hodnotená na 57. deň (pozri tabuľka č. 2).

Pacienti mali 4 až 8 klinicky typických, viditeľných, samostatných, nehyperkeratotických, nehyptropických lézií aktinickej keratózy v rámci súvislej oblasti liečby s plochou 25 cm<sup>2</sup> na tvári, pokožke hlavy, trupe alebo končatinách. V každý naplánovaný deň aplikácie dávky bol študovaný gél aplikovaný na celú oblasť liečby.

Pomer súladu bol vysoký, štúdie dokončilo 98 % pacientov.

Pacienti zapojení do štúdie boli vo veku od 34 do 89 rokov (priemer bol pre dve použité koncentrácie 64 a 66 rokov) a 94 % pacientov malo pokožku typu I, II alebo III podľa Fitzpatricka.

Na 57. deň došlo u pacientov liečených liekom Picato k vyššiemu pomeru úplného a čiastočného zotavenia než u pacientov, ktorí dostávali placebo gél ( $p < 0,001$ ). Medián percentuálneho zníženia počtu lézií aktinickej keratózy bol v skupine liečenej pomocou ingenolmebutátu vyšší v porovnaní so skupinou liečenou vehikulom (pozri tabuľka č. 2).

<b>Tabuľka č. 2 Pomery počtu subjektov s úplným a čiastočným zotavením a medián percentuálneho (%) zníženia počtu lézií pri aktinickej keratóze</b>				
	<b>Tvár a pokožka hlavy</b>		<b>Trup a končatiny</b>	
	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Vehikulum (n=270)</b>	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Vehikulum (n=232)</b>
Pomer úplného zotavenia <sup>a</sup>	42,2 % <sup>d</sup>	3,7 %	34,1 % <sup>d</sup>	4,7 %
Pomer čiastočného zotavenia <sup>b</sup> (≥ 75 %)	63,9 % <sup>d</sup>	7,4 %	49,1 % <sup>d</sup>	6,9 %
Medián percentuálneho zníženia <sup>c</sup>	83 %	0 %	75 %	0 %

<sup>a</sup> Úplné zotavenie bolo definované ako pomer pacientov, u ktorých nezostali v oblasti liečby žiadne (0) klinicky viditeľné lézie aktinickej keratózy.

<sup>b</sup> Čiastočné zotavenie bolo definované ako pomer pacientov, u ktorých došlo k strate 75 % alebo viac z počtu *počiatočných* lézií aktinickej keratózy.

<sup>c</sup> Medián percentuálneho (%) zníženia počtu lézií aktinickej keratózy v porovnaní s *počiatočným stavom*.

<sup>d</sup> p<0,001; porovnané s placebom pomocou logistickej regresie s liečbou, štúdiou a anatomicou polohou.

Úroveň účinnosti sa líšila medzi jednotlivými anatomickými polohami. V rámci každej polohy boli pomery úplného a čiastočného zotavenia vyššie v skupine liečenej pomocou ingenolmebutátu, než v skupine liečenej pomocou vehikula (pozri tabuľka č. 3 a 4).

<b>Tabuľka č. 3 Počet a percentá (95 % CI) subjektov, ktorí dosiahli úplné alebo čiastočné zotavenie do 57. dňa podľa anatomickej polohy, tvár a pokožka hlavy</b>				
	<b>Úplné zotavenie</b>		<b>Čiastočné zotavenie (≥ 75 %)</b>	
	<b>Liečivo Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Placebo (n=270)</b>	<b>Liečivo Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Placebo (n=270)</b>
Tvár	104/220 47 % (41-54 %)	9/220 4 % (2-8 %)	157/220 71 % (65-77 %)	18/220 8 % (5-13 %)
Pokožka hlavy	13/57 23 % (13-36 %)	1/50 2 % (0-11 %)	20/57 35 % (23-49 %)	2/50 4 % (1-14 %)

<b>Tabuľka č. 4 Počet a percentá (95 % CI) subjektov, ktorí dosiahli úplné alebo čiastočné zotavenie do 57. dňa podľa anatomickej polohy, trup a končatiny</b>				
	<b>Úplné zotavenie</b>		<b>Čiastočné zotavenie (≥ 75 %)</b>	
	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Vehikulum (n=232)</b>	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Vehikulum (n=232)</b>
Ruka	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Zadná strana 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 %)
Iné <sup>a</sup>	7/16 44 % (20-70 %)	2/16 13 % (2-38 %)	8/16 50 % (25-75 %)	2/16 13 % (2-38 %)

<sup>a</sup>Iné zahŕňa rameno, chrbát, nohu.



Bezpečnosť liečby liekom Picato 150 µg/g počas 3 dní alebo pomocou lieku Picato 500 µg/g počas 2 dní bola vyhodnocovaná do 57. dňa, väčšina hlásených nežiaducich reakcií a lokálne kožné reakcie bola v intenzite mierna až stredne závažná a všetky ustúpili bez následkov.

V hlásených výsledkoch pacientov boli pozorované štatisticky významné rozdiely v prospech pacientov liečených liekom Picato v porovnaní s pacientmi liečenými vehikulom. V skupinách liečených pomocou ingenolmebutátu sa v porovnaní so skupinami, ktorým bolo podávané placebo, dosiahlo vyššie priemerné skóre celkovej spokojnosti pacientov ( $p < 0,001$ ) merané v súlade s dotazníkom, ktorý sa týka spokojnosti s liečbou pre liek (TSQM).

#### *Dlhodobá účinnosť*

Boli vykonané tri prospektívne pozorovacie dlhodobé štúdie s následnými vyšetreniami počas 1 roka s účelom vyhodnotiť dlhodobú účinnosť z hľadiska opätovného výskytu lézií aktinickej keratózy v liečenej oblasti a bezpečnosť pacientov, ktorí boli liečení liekom Picato. Jedna štúdia zahŕňala pacientov, ktorí boli liečení liekom Picato 150 µg/g na tvári alebo pokožke hlavy počas 3 dní a dve štúdie zahŕňali pacientov, ktorí boli liečení liekom Picato 500 µg/g na trupe alebo končatinách počas 2 dní. Na dlhodobé nasledovné vyšetrenia boli vyberaní iba pacienti, ktorí dosiahli celkové zotavenie v liečenej oblasti na konci štúdií fázy 3 (57. deň). Pacienti boli vyšetrení každé tri mesiace počas 12 mesiacov (pozri tabuľka č. 5).

<b>Tabuľka č. 5 Opätovný výskyt lézií aktinickej keratózy</b>		
	<b>Picato Gél 150 µg/g Tvár a pokožka hlavy (n=108)</b>	<b>Picato Gél 500 µg/g Trup a končatiny (n=76<sup>c</sup>)</b>
Pomer opätovného výskytu za 12 mesiacov Odhad KM (95 % CI) <sup>a</sup>	53,9 % (44,6-63,7)	56,0 % (45,1-67,6)
Pomer opätovného výskytu podľa lézií <sup>b</sup> 12 mesiacov Priemerný (SD)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)
<sup>a</sup> Pomer opätovného výskytu predstavuje Kaplan-Meierov (KM) odhad v deň vizity cieľovej štúdie vyjadrený ako percentuálna hodnota (95 % CI). Opätovný výskyt bol definovaný ako výskyt akejkoľvek identifikovanej lézie aktinickej keratózy v už liečenej oblasti u pacientov, ktorí dosiahli do 57. dňa predchádzajúcich štúdií fázy 3 úplné zotavenie.		
<sup>b</sup> Pomer opätovného výskytu podľa lézií bol pre každého pacienta definovaný ako porovnanie počtu lézií aktinickej keratózy po uplynutí 12 mesiacov s počtom lézií na začiatku predchádzajúcich štúdií fázy 3.		
<sup>c</sup> Z týchto pacientov bolo 38 subjektov v minulosti liečených v štúdiu fázy 3 kontrolovanou placebo a 38 subjektov bolo v minulosti liečených v štúdiu fázy 3 nekontrolovanou placebo.		

#### *Riziko progresie do skvamózneho bunkového karcinómu*

Na konci štúdie (57. deň) bol pomer skvamózneho bunkového karcinómu (SCC) hlásený v liečenej oblasti porovnateľný u pacientov liečených gélom s obsahom ingenolmebutátu (0,3 % – 3 z 1165 pacientov) skupinou pacientov liečených vehikulom (0,3 % – 2 zo 632 pacientov) v rámci klinických štúdií a aktinickej keratózy vykonávaných s ingenolmebutátom.

SCC v liečenej oblasti nebol hlásený u žiadnych pacientov (0 zo 184 pacientov už liečených gélom s ingenolmebutátom) v rámci troch prospektívnych pozorovacích dlhodobých štúdií s následným 1-ročným sledovaním.

#### *Skúsenosť s viac ako jedným liečebným cyklom*

V dvojito-zaslepenej vehikulom kontrolovanou štúdiu boli 450 pacientov so 4 – 8 aktinickými keratózami v celkovej liečenej oblasti 25 cm<sup>2</sup> na tvári alebo pokožke hlavy podané dva liečebné cykly liekom Picato 150 µg/g. Pacienti, u ktorých prvý liečebný cyklus nevedol k úplnému zotaveniu všetkých aktinických keratóz v liečenej oblasti počas 8 týždňov, boli randomizovaní do ďalšieho liečebného cyklu liekom Picato alebo vehikulom. Pacienti, u ktorých prvý liečebný cyklus viedol k úplnému zotaveniu, boli skontrolovaní v 26. a 44. týždni a ak sa opätovne vyskytli lézie, boli

randomizovaní do druhého liečebného cyklu. U všetkých pacientov bolo vykonané hodnotenie účinnosti po 8 týždňoch od randomizácie. Výsledky prvého otvoreného liečebného cyklu ukázali, že k úplnému zotaveniu došlo u 62 % pacientov (277/450). Výsledky randomizovaného a zaslepeného druhého liečebného cyklu sú zhrnuté v tabuľke 6.

<b>Tabuľka 6 Úplné zotavenie<sup>a</sup> oblasti 8 týždňov po randomizácii a v 12. mesiaci</b>				
	<b>Neúplne zotavená oblasť<sup>c</sup></b>		<b>Opätovné postihnutie oblasti<sup>d</sup></b>	
	<b>Gél Picato 150 µg/g (n=92)</b>	<b>Vehikulum (n=49)</b>	<b>Gél Picato 150 µg/g (n=42)</b>	<b>Vehikulum (n=20)</b>
8 týždňov po randomizácii	47 % (43) (p=0,001 <sup>b</sup> )	18 % (9)	60 % (25) (p=0,013 <sup>b</sup> )	25 % (5)
12. mesiac	18 % (17) (p=0,016 <sup>b</sup> )	4 % (2)	31 % (13) (p=0,10 <sup>b</sup> )	15 % (3)

<sup>a</sup> Úplné zotavenie bolo definované ako pomer pacientov, u ktorých nezostali v oblasti liečby žiadne (0) klinicky viditeľné lézie aktinickej keratózy.  
<sup>b</sup> Cochranov-Mantelov-Haenszelov test gélu Picato 150 µg/g v porovnaní s vehikulom upravený pre danú anatomickú oblasť (tvár alebo pokožka hlavy) a krajinu.  
<sup>c</sup> Pacienti, u ktorých prvý liečebný cyklus nevedol k úplnému zotaveniu všetkých lézií aktinickej keratózy v danej liečenej oblasti.  
<sup>d</sup> Pacienti, u ktorých prvý liečebný cyklus viedol k úplnému zotaveniu a objavil sa u neho opätovný výskyt lézií v 26. alebo 44. týždni.

#### *Aktinická keratóza tváre a pokožky hlavy, sekvenčné používanie po kryoterapii*

329 dospelých pacientov s aktinickou keratózou na tvári alebo pokožke hlavy bolo v dvojvetvovej štúdií randomizovaných do skupiny liečenej gélom Picato 150 µg/g alebo skupiny liečenej vehikulom 3 týždne po kryoterapii, nanášaním na všetky viditeľné lézie v liečenej oblasti. V štúdií boli zahrnutí pacienti so 4 až 8 klinicky typickými, viditeľnými, samostatnými, nehypertrofickými a nehyperkeratotickými léziami aktinickej keratózy v rámci súvislej oblasti liečby s plochou 25 cm<sup>2</sup> na tvári, pokožke hlavy.

Po jedenástich týždňoch od počiatku (čo je 8 týždňov po liečbe liekom Picato alebo vehikulom) došlo k úplnému zotaveniu u 61 % pacientov priradených do skupiny liečenej liekom Picato a u 49 % pacientov randomizovaných do skupiny liečenej vehikulom. Po 12 mesiacoch došlo k úplnému zotaveniu v týchto skupinách u 31 % pacientov, respektíve 19 %. Percentuálne zníženie počtu aktinickej keratózy v skupine liečenej liekom Picato bolo 83 % po jedenástich týždňoch a 57 % po 12 mesiacoch, pričom v skupine liečenej vehikulom to bolo 78 % po 11 týždňoch a 42 % po 12 mesiacoch. Priemerný počet počiatočných aktinických keratóz v skupine liečenej liekom Picato bol 5,7; v 11. týždni 0,8 a v 12. mesiaci 0,9; v porovnaní s hodnotami 5,8; 1,0 a 1,2 v rovnakých časových bodoch v skupine liečenej vehikulom.

Výsledky bezpečnosti z tejto štúdie boli porovnateľné s bezpečnostným profilom gélu Picato 150 µg/g pri monoterapii.

#### *Skúsenosti s liečbou väčšej oblasti*

V dvojito zaslepenej vehikulom kontrolovanej štúdie sa hodnotila systémové expozícia lieku Picato 500 µg/g zo 4 túb aplikovaného na 100 cm<sup>2</sup> v pokračujúcej liečbe denne počas 2 po sebe nasledujúcich dní. Výsledky nepreukázali systémovú absorpciu.

Picato 500 µg/g sa dobre znášal, aj keď sa podával v pokračujúcej liečbe oblasti s plochou 100 cm<sup>2</sup> na trup a na končatiny.

V dvojito zaslepenej vehikulom kontrolovanej štúdií u pacientov s aktinickou keratózou na trupe a končatinách sa jedenkrát denne počas 2, 3 alebo 4 dní podával skúšaný liek s ingenolmebutátovým gélom 600 µg/g na 250 cm<sup>2</sup> kože. Skúšanie zahŕňalo veľkú skupinu pacientov so závažným poškodením od slnka. 12/163 účastníkov liečených hodnoteným liekom obsahujúcim ingenolmebutát hlásilo 16 prípadov nádorov kože v liečenej oblasti (1 SCC, 1 Bowenova choroba

a 14 keratoakantómov po centralizovanej kontrole patológie). V skupine liečenej vehikulom bol výskyt prípadov u 0/61.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Picato vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre aktinickú keratózu (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

#### Starší pacienti

Z 1165 pacientov, ktorí boli liečení liekom Picato v klinických štúdiách aktinickej keratózy s použitím gélu s ingenolmebutátom, bolo 656 pacientov (56 %) vo veku 65 alebo viac rokov a 241 pacientov (21 %) bolo vo veku 75 alebo viac rokov. Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti ani bezpečnosti u starších a mladších pacientov.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Systémový farmakokinetický profil ingenolmebutátu a jeho metabolitov nebol charakterizovaný u ľudí kvôli nedostatku celkových merateľných hladín v krvi po kožnom podaní.

#### Absorpcia

Nebola detekovaná žiadna systémová absorpcia na alebo nad spodnou hranicou detekcie (0,1 ng/ml) pri aplikovaní lieku Picato 500 µg/g zo 4 túb na oblasť s plochou 100 cm<sup>2</sup> na zadnej strane predlaktia u pacientov s aktinickou keratózou raz denne počas 2 po sebe nasledujúcich dní.

Štúdie *in vitro* ukazujú, že ingenolmebutát neinhibuje ani neindukuje izoformy ľudského cytochrómu P450.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické bezpečnostné štúdie ukazujú, že kožná aplikácia gélu s obsahom ingenolmebutátu sa dobre znáša s akýmkoľvek podráždením pokožky s vratnými účinkami a zanedbateľným rizikom systémovej toxicity pri dodržaní odporúčaných podmienok podania.

U potkanov nebol ingenolmebutát spojený s účinkami na vývoj plodu ani pri IV dávkach až do 5 µg/kg/deň (30 µg/m<sup>2</sup>/deň). U králikov nedošlo k žiadnym významným abnormalitám. U plodov liečených chovných samic boli pozorované malé abnormality plodov alebo ich varianty pri dávke 1 µg/kg/deň (12 µg/m<sup>2</sup>/deň).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

izopropylalkohol  
hydroxyetylcelulóza  
monohydrát kyseliny citrónovej  
citronan sodný  
benzylalkohol  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Tuby sa majú po prvom otvorení zlikvidovať.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Laminátové tuby s jednou dávkou s vnútornou vrstvou polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) a hliníkom ako ochrannou vrstvou. Vrchnáky z HDPE.

Picato 150 µg/g gél je k dispozícii v škatuľke obsahujúcej 3 tuby. Každá tuba obsahuje 0,47 g gélu.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/796/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. november 2012  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. júla 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Picato 500 mikrogramov/gram gél

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý gram gélu obsahuje 500 µg ingenolmebutátu (ingenoli mebutas). Každá tuba obsahuje 235 µg ingenolmebutátu v 0,47 g gélu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Gél.

Číry gél bez sfarbenia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Picato je indikovaný na kožnú liečbu nehyperkeratotickej a nehypertropickej aktinickej keratózy u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

*Aktinická keratóza na trupe a končatinách u dospelých*

Na postihnutú oblasť sa má raz denne nanášať jedna tuba gélu Picato 500 µg/g (ktorá obsahuje 235 µg ingenolmebutátu) počas dvoch po sebe nasledujúcich dní.

Optimálny liečebný účinok je badateľný približne 8 týždňov po liečbe.

Ak je pri následnom vyšetrení po 8 týždňoch zistená neúplná reakcia liečenej oblasti alebo ak sa lézie, ktoré pri tomto vyšetrení zmizli, znovu objavia pri nasledujúcich vyšetreniach, môže byť nasadený ďalší liečebný cyklus liekom Picato.

#### *Pediatrická populácia*

Použitie lieku Picato sa netýka pediatrickej populácie.

#### *Starší pacienti*

Nie je nutné upravovať dávkovanie (pozri časť 5.1).

#### *Pacienti s oslabeným imunitným systémom*

Klinické údaje, ktoré sa týkajú liečby pacientov s oslabeným imunitným systémom, nie sú dostupné, ale systémové riziká sa neočakávajú, pretože ingenolmebutát sa neabsorbuje systémovo.

#### Spôsob podávania

Obsah jednej tuby umožňuje pokryť liečené miesto s plochou približne 25 cm<sup>2</sup> (t.j. 5 cm x 5 cm). Tuba je určená iba na jedno použitie a po použití sa má zlikvidovať (pozri časť 6.6).

Gél z tuby sa má vytlačiť na konček prsta a rovnomerne rozotrieť po celej ploche liečeného miesta, nechať zaschnúť na 15 minút. Obsah jednej tuby sa má použiť na jedno liečené miesto s plochou 25 cm<sup>2</sup>.

Na jednorazové použitie.

#### *Ošetrovanie krku:*

Ak sa viac ako polovica liečeného miesta nachádza v hornej časti krku, má sa použiť gél Picato s koncentráciou 150 µg/g v dávkovaní pre tvár a pokožku hlavy. Ak sa viac ako polovica liečeného miesta nachádza v spodnej časti krku, má sa použiť gél Picato s koncentráciou 500 µg/g v dávkovaní pre trup a končatiny.

Ak sú ošetrované súčasne oblasti na tvári alebo pokožke hlavy a iná oblasť na trupe alebo končatinách, pacientom je nutné vysvetliť dôležitosť použitia správnych síl. Gél Picato s koncentráciou 500 µg/g nie je vhodné nanášať na tvár alebo pokožku hlavy, keďže to môže viesť k vyššej incidencii lokálnych reakcií pokožky.

Pacienti majú byť poučení, že si majú okamžite po nanosení gélu Picato a medzi topickými aplikáciami pri použití rôznych síl na dvoch rôznych oblastiach umyť ruky vodou a mydlom. Ak sa liečené miesta nachádzajú na rukách, pacienti si majú umyť iba konček prsta, ktorý použili na nanosenie gélu. Po nanosení gélu Picato sa treba vyhnúť počas 6 hodín dotýkaniu a umývaniu liečeného miesta. Po uplynutí tohto časového intervalu môžete liečené miesto umyť jemným mydlom a vodou.

Gél Picato sa nemá použiť okamžite po sprche a ani skôr ako 2 hodiny pred spaním.

Po nanosení gélu Picato sa liečené miesto nemá zakryvať okluzívnymi obväzmi.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Vystavenie očí liečivu

Kontakt s očami môže viesť k chemickej konjunktivitíde a popáleniu rohovky. Pacienti si musia po nanosení gélu a kontakte s ošetrovanou oblasťou starostlivo umyť ruky, aby gél nechcane nepreniesli do očí. Ak dôjde k náhodnému vystaveniu, oči sa majú okamžite vypláchnuť veľkým množstvom vody a pacient má urýchlene vyhľadať lekársku pomoc. V prípade náhodného vystavenia očí gélu Picato je možné očakávať očné problémy, ako je bolesť očí, edém viečka alebo periorbitálny edém (pozri časť 4.8).

#### Požitie

Gél Picato sa nesmie užiť. Ak dôjde k náhodnému užitiu, pacient má vypiť veľké množstvo vody a vyhľadať lekársku pomoc.

#### Všeobecne

Nanášanie lieku Picato sa neodporúča, pokiaľ sa pokožka úplne nezahojí po liečbe akýmkoľvek iným liekom alebo po chirurgickom zákroku a nemá sa nanášať na otvorené rany alebo poškodenú pokožku, kde je narušená kožná bariéra.

Picato sa nemá používať v blízkosti očí, na vnútornej strane nosných dierok, na vnútornej strane uší alebo na prách.

#### Lokálne reakcie pokožky

Po nanosení lieku Picato na kožu je možné očakávať lokálne reakcie pokožky, napríklad erytém, šupinatenie alebo zhrubnutie pokožky (pozri časť 4.8). Lokálne reakcie pokožky sú prechodné a obyčajne k nim dochádza do 1 dňa od začatia liečby s vrcholom intenzity do 1 týždňa od ukončenia liečby. Lokálne reakcie pokožky obyčajne zmiznú do 2 týždňov od začatia liečby pri liečbe oblastí na tvári a pokožke hlavy a do 4 týždňov od začatia liečby pri liečení oblastí na trupe a končatinách. Účinok liečby nemôže byť adekvátne vyhodnotený, kým lokálne reakcie pokožky nezmiznú.

#### Vystavenie slnečnému žiareniu

Boli vykonané štúdie s cieľom vyhodnotiť účinky ožiarenia pokožky UV žiarením po jednom alebo viacerých použitíach gélu s obsahom 100 µg/g ingenolmebutátu. Gél obsahujúci ingenolmebutát nepreukázal žiadny potenciál týkajúci sa svetelného ožiarenia alebo fotoalergických účinkov. Vzhľadom na povahu ochorenia sa však pacient má vyvarovať nadmernému vystaveniu sa slnečnému žiareniu (vrátane horského slnka a solárnych žiaričov) alebo ho má minimalizovať.

#### Keratoakantóm, bazocelulárny karcinóm, Bowenova choroba, skvamózny bunkový karcinóm

Z klinického skúšania po schválení a uvedení na trh boli prijaté hlásenia keratoakantómu, bazocelulárneho karcinómu, Bowenovej choroby, skvamózneho bunkového karcinómu, ktoré sa vyskytli v liečenej oblasti s časom nástupu od týždňov po mesiace, po použití gélu s obsahom ingenolmebutátu (pozri časť 5.1). Ingenolmebutát sa má používať opatrne u pacientov s históriou zhubného nádoru kože. Zdravotnícki pracovníci musia poučiť pacientov, aby boli ostražití pri každej lézii, ktorá sa objaví v liečenej oblasti, a aby pri akomkoľvek náleze vyhládali okamžitú lekársku starostlivosť.

#### Liečba aktinickej keratózy

Lézie klinicky atypické pre aktinickú keratózu alebo s podozrením na malignitu treba podrobiť biopsii a má sa určiť vhodná liečba.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Interakcie so systémovo absorbovanými liekmi sú považované za nepravdepodobné, keďže nedochádza k systémovej absorpcii lieku Picato.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití ingenolmebutátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali miernu embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Riziká pre ľudí používajúcich kožnú liečbu ingenolmebutátom sa považujú za nepravdepodobné, keďže Picato sa systémovo neabsorbuje. Ako preventívne opatrenie je však vhodné uprednostniť nepoužívanie lieku Picato počas tehotenstva.

#### Dojčenie

Neočakávajú sa žiadne účinky u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže Picato sa systémovo neabsorbuje. Dojčiaca matka však má byť upozornená, že novorodenec/dojča sa má vyvarovať fyzickému kontaktu s liečenou oblasťou počas 6 hodín po aplikácii lieku Picato.

#### Fertilita

Neboli vykonané žiadne štúdie fertility s ingenolmebutátom.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Picato nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú lokálne reakcie pokožky, ktoré zahŕňajú erytém, šupinatenie/zhrubnutie pokožky, tvorbu krúst, opuchnutie, tvorbu vezikúl/pustúl a eróziu/ulceráciu v

mieste aplikácie gélu s ingenolmebutátom, pozri tabuľka 1 podľa terminológie MedDRA. Po aplikácii ingenolmebutátu došlo u väčšiny pacientov (viac než 95 %) k výskytu jednej alebo viacerých lokálnych reakcií pokožky. Infekcia v mieste aplikácie bola hlásená pri liečbe tváre a pokožky hlavy.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 1 zobrazuje expozíciu lieku Picato 150 µg/g alebo 500 µg/g u 499 pacientov s aktinickou keratózou, liečených v štyroch vehikulom kontrolovaných štúdiách fázy 3, s celkovým počtom 1002 pacientov a v hláseniach po uvedení na trh. Pacienti boli lokálne liečení (oblasť s plochou 25 cm<sup>2</sup>) liekom Picato s koncentraciami 150 µg/g alebo 500 µg/g alebo vehikulom raz denne počas 3 alebo 2 po sebe nasledujúcich dní.

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie podľa triedy systémového orgánu MedDRA a anatomickej lokalizácie.

Frekvencie boli definované pomocou nasledovnej konvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

<b>Tabuľka č. 1 Nežiaduce reakcie podľa klasifikácie systémových orgánov podľa MedDRA</b>		
	<b>Frekvencia</b>	
<b>Trieda systémového orgánu</b>	<b>Tvár a pokožka hlavy</b>	<b>Trup a končatiny</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>		
Pustuly v mieste aplikácie	Veľmi časté	Veľmi časté
Infekcia v mieste aplikácie	Časté	
<b>Poruchy imunitného systému</b>		
Hypersenzitivita (vrátane angioedému)	Menej časté	Menej časté
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Bolesti hlavy	Časté	
<b>Poruchy oka*</b>		
Edém očného viečka	Časté	
Periorbitálny edém	Časté	
Chemická konjunktivitída, popálenie rohovky**	Menej časté	Menej časté
Boleť očí	Menej časté	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
Erózia v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Vezikuly v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Opuchy v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Exfoliácia v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Chrasty v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Erytém v mieste podania	Veľmi časté	Veľmi časté
Boleť v mieste podania***	Veľmi časté	Časté
Svrbenie v mieste podania	Časté	Časté
Podráždenie v mieste podania	Časté	Časté
Výtok v mieste podania	Menej časté	



Parestézia v mieste podania	Menej časté	Menej časté
Vred v mieste podania	Menej časté	Menej časté
Zmeny pigmentácie v mieste podania	Menej časté	Menej časté
Pocit tepla v mieste podania		Menej časté
Zjazvenie v mieste podania	Zriedkavé	Zriedkavé

\*: Opuchy v mieste podania na tvári alebo na pokožke hlavy môžu pôsobením gravitácie prejsť až do oblasti oka

\*\* : Náhodné vniknutie do oka: Po uvedení na trh boli prijaté hlásenia chemickej konjunktivitídy a popálenia rohovky súvisiace s náhodným vniknutím do oka (prevencia vniknutia do oka, pozri časti 4.2 a 4.4)

\*\*\*: Vráťane pálenia v mieste podania.

#### Popis vybratých nežiaducich reakcií

Vyskytnuté lokálne reakcie pokožky, ktoré nastali vo viac ako 1% pri aplikácii „tvár/pokožka na hlave“ a „trup/končatiny“, sú: erytém miesta podania (94 % a 92 %), exfoliácia v mieste podania (85 % a 90 %), chrasty v mieste podania (80 % a 74 %), opuch v mieste podania (79 % a 64 %), vezikuly v mieste podania (13 % a 20 %), pustuly v mieste podania (43 % a 23 %) a erózia miesta podania (31 % a 25 %).

Vážne lokálne reakcie pokožky sa vyskytli u 29 % pacientov na tvári a pokožke hlavy a u 17 % pacientov na trupe a končatinách. K výskytu vážnych lokálnych reakcií pokožky dochádzalo na tvári a pokožke hlavy či trupe a končatinách vo viac ako 1 % a sú to: erytém v mieste podania (24 % a 15 %), exfoliácia v mieste podania (9 % a 8 %), chrasty v mieste podania (6 % a 4 %), opuch v mieste podania (5 % a 3 %) a pustuly v mieste podania (5 % a 1 %).

#### Dlhodobé sledovanie

Celkom bolo sledovaných počas ďalších 12 mesiacov 198 pacientov s úplným zotavením na 57. deň (184 pacientov bolo liečených liekom Picato a 14 vehikulom). V ďalšej štúdií bolo 329 pacientov spočiatku liečených kryoterapiou na tvári alebo pokožke hlavy randomizovaných po troch týždňoch do skupiny lieku Picato 150 µg/g (n = 158) alebo do skupiny vehikula (n = 150) podávaných počas 3 dní na rovnakú oblasť. 149 pacientov zo skupiny lieku Picato a 140 pacientov zo skupiny vehikula bolo sledovaných počas 12 mesiacov. V neskoršej štúdií bolo 450 pacientov spočiatku liečených liekom Picato 150 µg/g, 134 z týchto pacientov bolo randomizovaných do druhého liečebného cyklu liekom Picato 150 µg/g a pacienti boli sledovaní počas 12 mesiacov od prvej liečby. Tieto výsledky nezmenili bezpečnostný profil lieku Picato (pozri časť 5.1).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie liekom Picato môže viesť k zvýšenej incidencii lokálnej reakcií pokožky. Manažment predávkovania má pozostávať z liečby klinických príznakov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká a chemoterapeutiká používané v dermatológii, iné chemoterapeutiká, ATC kód: D06BX02.

### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku ingenolmebutátu používaného pri aktinickej keratóze nie je úplne preskúmaný. Modely *in vivo* a *in vitro* preukázali dvojitý mechanizmus účinku ingenolmebutátu: 1) indukcia lokálneho usmrtenia buniek lézií a 2) podpora zápalovej reakcie charakterizovanej lokálnou indukciou prozápalových cytokínov a chemokínov a infiltráciou imunokompetentných buniek.

### Farmakodynamické účinky

Výsledky dvoch klinických štúdií, ktoré sa týkajú biologických účinkov ingenolmebutátu preukázali, že topické použitie vyvolalo epidermálnu nekrózu a silnú zápalovú reakciu v epiderme aj hornej vrstve dermy liečenej pokožky s dominantnou infiltráciou T buniek, neutrofilov a makrofágov. Nekróza dermy bola pozorovaná iba zriedka.

Profily expresie génov biopsie pokožky z liečených oblastí naznačujú zápalovú reakciu a reakciu na zranenie, čo je konzistentné s histologickým nálezom.

Neinvasívne vyšetrenie liečenej kože pomocou odrazového konfokálneho mikroskopu ukázalo, že zmeny pokožky vyvolané ingenolmebutátom sú vratné s takmer úplnou normalizáciou meraných parametrov na 57. deň po liečbe, čo je podporované klinickými nálezmi i štúdiou na zvieratách.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lieku Picato 150 µg/g aplikovaného na tvár alebo pokožku hlavy počas 3 po sebe nasledujúcich dní bola študovaná v rámci dvoch dvojito zaslepených klinických štúdií kontrovaných vehikulom, do ktorých bolo zapojených 547 dospelých pacientov. Účinnosť a bezpečnosť lieku Picato 500 µg/g aplikovaného na trup alebo končatiny počas 2 po sebe nasledujúcich dní bola zase študovaná v rámci dvoch dvojito zaslepených klinických štúdií kontrovaných vehikulom, do ktorých bolo zapojených 458 dospelých pacientov. Pacienti pokračovali v štúdiách počas dodatočného sledovania, ktoré trvalo 8 týždňov. V priebehu tejto doby sa vracali na klinické pozorovania a sledovanie bezpečnosti. Účinnosť, ktorá je meraná ako pomer úplných a čiastočných zotavení, rovnako ako medián percentuálneho zníženia, bola hodnotená na 57. deň (pozri tabuľka č. 2).

Pacienti mali 4 až 8 klinicky typických, viditeľných, samostatných, nehyperkeratotických, nehyptropických lézií aktinickej keratózy v rámci súvislej oblasti liečby s plochou 25 cm<sup>2</sup> na tvári, pokožke hlavy, trupe alebo končatinách. V každý naplánovaný deň aplikácie dávky bol študovaný gél aplikovaný na celú oblasť liečby.

Pomer súladu bol vysoký, štúdie dokončilo 98 % pacientov.

Pacienti zapojení do štúdie boli vo veku od 34 do 89 rokov (priemer bol pre dve použité koncentrácie 64 a 66 rokov) a 94 % pacientov malo pokožku typu I, II alebo III podľa Fitzpatricka.

Na 57. deň došlo u pacientov liečených liekom Picato k vyššiemu pomeru úplného a čiastočného zotavenia než u pacientov, ktorí dostávali placebo gél ( $p < 0,001$ ). Medián percentuálneho zníženia počtu lézií aktinickej keratózy bol v skupine liečenej pomocou ingenolmebutátu vyšší v porovnaní so skupinou liečenou vehikulom (pozri tabuľka č. 2).

<b>Tabuľka č. 2 Pomery počtu subjektov s úplným a čiastočným zotavením a medián percentuálneho (%) zníženia počtu lézií pri aktinickej keratóze</b>				
	<b>Tvár a pokožka hlavy</b>		<b>Trup a končatiny</b>	
	<b>Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Vehikulum (n=270)</b>	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Vehikulum (n=232)</b>
Pomer úplného zotavenia <sup>a</sup>	42,2 % <sup>d</sup>	3,7 %	34,1 % <sup>d</sup>	4,7 %
Pomer čiastočného zotavenia <sup>b</sup> (≥ 75 %)	63,9 % <sup>d</sup>	7,4 %	49,1 % <sup>d</sup>	6,9 %
Medián percentuálneho zníženia <sup>c</sup>	83 %	0 %	75 %	0 %

<sup>a</sup> Úplné zotavenie bolo definované ako pomer pacientov, u ktorých nezostali v oblasti liečby žiadne (0) klinicky viditeľné lézie aktinickej keratózy.

<sup>b</sup> Čiastočné zotavenie bolo definované ako pomer pacientov, u ktorých došlo k strate 75 % alebo viac z počtu *počiatočných* lézií aktinickej keratózy.

<sup>c</sup> Medián percentuálneho (%) zníženia počtu lézií aktinickej keratózy v porovnaní s *počiatočným stavom*.

<sup>d</sup> p<0,001; porovnané s placebom pomocou logistickej regresie s liečbou, štúdiou a anatomickou polohou.

Úroveň účinnosti sa líšila medzi jednotlivými anatomickými polohami. V rámci každej polohy boli pomery úplného a čiastočného zotavenia vyššie v skupine liečenej pomocou ingenolmebutátu, než v skupine liečenej pomocou vehikula (pozri tabuľka č. 3 a 4).

<b>Tabuľka č. 3 Počet a percentá (95 % CI) subjektov, ktorí dosiahli úplné alebo čiastočné zotavenie do 57. dňa podľa anatomickej polohy, tvár a pokožka hlavy</b>				
	<b>Úplné zotavenie</b>		<b>Čiastočné zotavenie (≥ 75 %)</b>	
	<b>Liečivo Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Placebo (n=270)</b>	<b>Liečivo Picato 150 µg/g (n=277)</b>	<b>Placebo (n=270)</b>
Tvár	104/220 47 % (41-54 %)	9/220 4 % (2-8 %)	157/220 71 % (65-77 %)	18/220 8 % (5-13 %)
Pokožka hlavy	13/57 23 % (13-36 %)	1/50 2 % (0-11 %)	20/57 35 % (23-49 %)	2/50 4 % (1-14 %)

<b>Tabuľka č. 4 Počet a percentá (95 % CI) subjektov, ktorí dosiahli úplné alebo čiastočné zotavenie do 57. dňa podľa anatomickej polohy, trup a končatiny</b>				
	<b>Úplné zotavenie</b>		<b>Čiastočné zotavenie (≥ 75 %)</b>	
	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Vehikulum (n=232)</b>	<b>Picato 500 µg/g (n=226)</b>	<b>Vehikulum (n=232)</b>
Ruka	49/142 35 % (27-43 %)	7/149 5 % (2-9 %)	75/142 53 % (44-61 %)	11/149 7 % (4-13 %)
Zadná strana 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 %)
Iné <sup>a</sup>	7/16 44 % (20-70 %)	2/16 13 % (2-38 %)	8/16 50 % (25-75 %)	2/16 13 % (2-38 %)

<sup>a</sup>Iné zahŕňa rameno, chrbát, nohu.

Bezpečnosť liečby liekom Picato 150 µg/g počas 3 dní alebo pomocou lieku Picato 500 µg/g počas 2 dní bola vyhodnocovaná do 57. dňa, väčšina hlásených nežiaducich reakcií a lokálne kožné reakcie bola v intenzite mierna až stredne závažná a všetky ustúpili bez následkov.

V hlásených výsledkoch pacientov boli pozorované štatisticky významné rozdiely v prospech pacientov liečených liekom Picato v porovnaní s pacientmi liečenými vehikulom. V skupinách liečených pomocou ingenolmebutátu sa v porovnaní so skupinami, ktorým bolo podávané placebo, dosiahlo vyššie priemerné skóre celkovej spokojnosti pacientov ( $p < 0,001$ ) merané v súlade s dotazníkom, ktorý sa týka spokojnosti s liečbou pre liek (TSQM).

#### *Dlhodobá účinnosť*

Boli vykonané tri prospektívne pozorovacie dlhodobé štúdie s následnými vyšetreniami počas 1 roka s účelom vyhodnotiť dlhodobú účinnosť z hľadiska opätovného výskytu lézií aktinickej keratózy v liečenej oblasti a bezpečnosť pacientov, ktorí boli liečení liekom Picato. Jedna štúdia zahŕňala pacientov, ktorí boli liečení liekom Picato 150 µg/g na tvári alebo pokožke hlavy počas 3 dní a dve štúdie zahŕňali pacientov, ktorí boli liečení liekom Picato 500 µg/g na trupe alebo končatinách počas 2 dní. Na dlhodobé nasledovné vyšetrenia boli vyberaní iba pacienti, ktorí dosiahli celkové zotavenie v liečenej oblasti na konci štúdií fázy 3 (57. deň). Pacienti boli vyšetrení každé tri mesiace počas 12 mesiacov (pozri tabuľka č. 5).

<b>Tabuľka č. 5 Opätovný výskyt lézií aktinickej keratózy</b>		
	<b>Picato Gél 150 µg/g Tvár a pokožka hlavy (n=108)</b>	<b>Picato Gél 500 µg/g Trup a končatiny (n=76<sup>c</sup>)</b>
Pomer opätovného výskytu za 12 mesiacov Odhad KM (95 % CI) <sup>a</sup>	53,9 % (44,6-63,7)	56,0 % (45,1-67,6)
Pomer opätovného výskytu podľa lézií <sup>b</sup> 12 mesiacov Priemerný (SD)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)
<sup>a</sup> Pomer opätovného výskytu predstavuje Kaplan-Meierov (KM) odhad v deň vizity cieľovej štúdie vyjadrený ako percentuálna hodnota (95 % CI). Opätovný výskyt bol definovaný ako výskyt akejkoľvek identifikovanej lézie aktinickej keratózy v už liečenej oblasti u pacientov, ktorí dosiahli do 57. dňa predchádzajúcich štúdií fázy 3 úplné zotavenie.		
<sup>b</sup> Pomer opätovného výskytu podľa lézií bol pre každého pacienta definovaný ako porovnanie počtu lézií aktinickej keratózy po uplynutí 12 mesiacov s počtom lézií na začiatku predchádzajúcich štúdií fázy 3.		
<sup>c</sup> Z týchto pacientov bolo 38 subjektov v minulosti liečených v štúdiu fázy 3 kontrolovanou placebo a 38 subjektov bolo v minulosti liečených v štúdiu fázy 3 nekontrolovanou placebo.		

#### *Riziko progresie do skvamózneho bunkového karcinómu*

Na konci štúdie (57. deň) bol pomer skvamózneho bunkového karcinómu (SCC) hlásený v liečenej oblasti porovnateľný u pacientov liečených gélom ingenolmebutátu (0,3 % – 3 z 1165 pacientov) skupinou pacientov liečených vehikulom (0,3 % – 2 zo 632 pacientov) v rámci klinických štúdií a aktinickej keratózy vykonávaných s ingenolmebutátom.

SCC v liečenej oblasti nebol hlásený u žiadnych pacientov (0 zo 184 pacientov už liečených gélom s ingenolmebutátom) v rámci troch prospektívnych pozorovacích dlhodobých štúdií s následným 1-ročným sledovaním.

#### *Skúsenosť s viac ako jedným liečebným cyklom*

V dvojito-zaslepenej, vehikulom kontrolovanou štúdiu boli 450 pacientov so 4 – 8 aktinickými keratózami v celkovej liečenej oblasti 25 cm<sup>2</sup> na tvári alebo pokožke hlavy podané dva liečebné cykly liekom Picato 150 µg/g. Pacienti, u ktorých prvý liečebný cyklus nevedol k úplnému zotaveniu všetkých aktinických keratóz v liečenej oblasti počas 8 týždňov, boli randomizovaní do ďalšieho liečebného cyklu liekom Picato alebo vehikulom. Pacienti, u ktorých prvý liečebný cyklus viedol k úplnému zotaveniu, boli skontrolovaní v 26. a 44. týždni a ak sa opätovne vyskytli lézie, boli

randomizovaní do druhého liečebného cyklu. U všetkých pacientov bolo vykonané hodnotenie účinnosti po 8 týždňoch od randomizácie. Výsledky prvého otvoreného liečebného cyklu ukázali, že k úplnému zotaveniu došlo u 62 % pacientov (277/450). Výsledky randomizovaného a zaslepeného druhého liečebného cyklu sú zhrnuté v tabuľke 6.

<b>Tabuľka 6 Úplné zotavenie<sup>a</sup> oblasti 8 týždňov po randomizácii a v 12. mesiaci</b>				
	<b>Neúplne zotavená oblasť<sup>c</sup></b>		<b>Opätovné postihnutie oblasti<sup>d</sup></b>	
	<b>Gél Picato 150 µg/g (n=92)</b>	<b>Vehikulum (n=49)</b>	<b>Gél Picato 150 µg/g (n=42)</b>	<b>Vehikulum (n=20)</b>
8 týždňov po randomizácii	47 % (43) (p=0,001 <sup>b</sup> )	18 % (9)	60 % (25) (p=0,013 <sup>b</sup> )	25 % (5)
12. mesiac	18 % (17) (p=0,016 <sup>b</sup> )	4 % (2)	31 % (13) (p=0,10 <sup>b</sup> )	15 % (3)

<sup>a</sup> Úplné zotavenie bolo definované ako pomer pacientov, u ktorých nezostali v oblasti liečby žiadne (0) klinicky viditeľné lézie aktinickej keratózy.  
<sup>b</sup> Cochranov-Mantelov-Haenszelov test gélu Picato 150 µg/g v porovnaní s vehikulom upravený pre danú anatomickú oblasť (tvár alebo pokožka hlavy) a krajinu.  
<sup>c</sup> Pacienti, u ktorých prvý liečebný cyklus nevedol k úplnému zotaveniu všetkých lézií aktinickej keratózy v danej liečenej oblasti.  
<sup>d</sup> Pacienti, u ktorých prvý liečebný cyklus viedol k úplnému zotaveniu a objavil sa u neho opätovný výskyt lézií v 26. alebo 44. týždni.

#### *Aktinická keratóza tváre a pokožky hlavy, sekvenčné používanie po kryoterapii*

329 dospelých pacientov s aktinickou keratózou na tvári alebo pokožke hlavy bolo v dvojvetvovej štúdií randomizovaných do skupiny liečenej géloom Picato 150 µg/g alebo skupiny liečenej vehikulom 3 týždne po kryoterapii, nanášaním na všetky viditeľné lézie v liečenej oblasti. V štúdií boli zahrnutí pacienti so 4 až 8 klinicky typickými, viditeľnými, samostatnými, nehyperfroftickými a nehyperkeratotickými léziami aktinickej keratózy v rámci súvislej oblasti liečby s plochou 25 cm<sup>2</sup> na tvári, pokožke hlavy.

Po jedenástich týždňoch od počiatku (čo je 8 týždňov po liečbe liekom Picato alebo vehikulom) došlo k úplnému zotaveniu u 61 % pacientov priradených do skupiny liečenej liekom Picato a u 49 % pacientov randomizovaných do skupiny liečenej vehikulom. Po 12 mesiacoch došlo k úplnému zotaveniu v týchto skupinách u 31 % pacientov, respektíve 19 %. Percentuálne zníženie počtu aktinickej keratózy v skupine liečenej liekom Picato bolo 83 % po jedenástich týždňoch a 57 % po 12 mesiacoch, pričom v skupine liečenej vehikulom to bolo 78 % po 11 týždňoch a 42 % po 12 mesiacoch. Priemerný počet počiatočných aktinických keratóz v skupine liečenej liekom Picato bol 5,7; v 11. týždni 0,8 a v 12. mesiaci 0,9; v porovnaní s hodnotami 5,8; 1,0 a 1,2 v rovnakých časových bodoch v skupine liečenej vehikulom.

Výsledky bezpečnosti z tejto štúdie boli porovnateľné s bezpečnostným profilom gélu Picato 150 µg/g pri monoterapii.

#### *Skúsenosti s liečbou väčšej oblasti*

V dvojito zaslepenej, vehikulom kontrolovanej štúdie sa hodnotila systémové expozícia lieku Picato 500 µg/g zo 4 túb aplikovaného na 100 cm<sup>2</sup> v pokračujúcej liečbe denne počas 2 po sebe nasledujúcich dní. Výsledky nepreukázali systémovú absorpciu.

Picato 500 µg/g sa dobre znášal, aj keď sa podával v pokračujúcej liečbe oblasti s plochou 100 cm<sup>2</sup> na trup a na končatiny.

V dvojito zaslepenej, vehikulom kontrolovanej štúdií u pacientov s aktinickou keratózou na trupe a končatinách sa jedenkrát denne počas 2, 3 alebo 4 dní podával skúšaný liek s ingenolmebutátovým géloom 600 µg/g na 250 cm<sup>2</sup> kože. Skúšanie zahŕňalo veľkú skupinu pacientov so závažným poškodením od slnka. 12/163 účastníkov liečených hodnoteným liekom obsahujúcim ingenolmebutát hlásilo 16 prípadov nádorov kože v liečenej oblasti (1 SCC, 1 Bowenova choroba

a 14 keratoakantómov po centralizovanej kontrole patológie). V skupine liečenej vehikulom bol výskyt prípadov u 0/61.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Picato vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre aktinickú keratózu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

#### Starší pacienti

Z 1165 pacientov, ktorí boli liečení liekom Picato v klinických štúdiách aktinickej keratózy s použitím gélu s ingenolmebutátom, bolo 656 pacientov (56 %) vo veku 65 alebo viac rokov a 241 pacientov (21 %) bolo vo veku 75 alebo viac rokov. Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti ani bezpečnosti u starších a mladších pacientov.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Systémový farmakokinetický profil ingenolmebutátu a jeho metabolitov nebol charakterizovaný u ľudí kvôli nedostatku celkových merateľných hladín v krvi po kožnom podaní.

#### Absorpcia

Nebola detekovaná žiadna systémová absorpcia na alebo nad spodnou hranicou detekcie (0,1 ng/ml) pri aplikovaní lieku Picato 500 µg/g zo 4 túb na oblasť s plochou 100 cm<sup>2</sup> na zadnej strane predlaktia u pacientov s aktinickou keratózou raz denne počas 2 po sebe nasledujúcich dní.

Štúdie *in vitro* ukazujú, že liek ingenolmebutátu neinhibuje ani neindukuje izoformy ľudského cytochrómu P450.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické bezpečnostné štúdie ukazujú, že kožná aplikácia gélu s obsahom ingenolmebutátu sa dobre znáša s akýmkoľvek podráždením pokožky s vratnými účinkami a zanedbateľným rizikom systémovej toxicity pri dodržaní odporúčaných podmienok podania.

U potkanov nebol ingenolmebutát spojený s účinkami na vývoj plodu ani pri IV dávkach až do 5 µg/kg/deň (30 µg/m<sup>2</sup>/deň). U králikov nedošlo k žiadnym významným abnormalitám. U plodov liečených chovných samic boli pozorované malé abnormality plodov alebo ich varianty pri dávke 1 µg/kg/deň (12 µg/m<sup>2</sup>/deň).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

izopropylalkohol  
hydroxyetylcelulóza  
monohydrát kyseliny citrónovej  
citronan sodný  
benzylalkohol  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Tuby sa majú po prvom otvorení zlikvidovať.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Laminátové tuby s jednou dávkou s vnútornou vrstvou polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) a hliníkom ako ochrannou vrstvou. Vrchnáky z HDPE.

Picato 500 µg/g gél je k dispozícii v škatuľke obsahujúcej 2 tuby. Každá tuba obsahuje 0,47 g gélu.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/796/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. november 2012  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. júla 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie



## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

### • Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

### • Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### • Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia bezpečnosti lieku po registrácii: S cieľom ďalej skúmať incidenciu malignít kože v liečenej ploche, najmä skvamózneho bunkového karcinómu, má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať randomizované, dvojito zaslepené skúšanie u pacientov liečených ingenolmebutátom v porovnaní s vehikulom počas minimálne 18-mesačného dodatočného sledovania a odovzdať jeho výsledky. Štúdia má byť založená na odsúhlasenom protokole.	
Záverečná správa zo štúdie má byť odovzdaná do:	31. decembra 2024
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): S cieľom skúmať frekvenciu malignít kože (skvamózny bunkový karcinóm,	

<p>Bowenova choroba, bazocelulárny karcinóm, keratoakantóm, malígny melanóm) u pacientov s aktinickou keratózou liečených ingenolmebutátom má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať kohortnú štúdiu porovnávajúcu pacientov liečených ingenolmebutátom s pacientmi vystavenými iným liečbam aktinickej keratózy a odovzdať jej výsledky.</p> <p>Záverečná správa zo štúdie má byť odovzdaná do:</p>	<p>31. decembra 2020</p>
---	------------------------------

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA S GÉLOM 150 mikrogramov/gram

### 1. NÁZOV LIEKU

Picato 150 mikrogramov/gram gél  
ingenolmebutát

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý gram gélu obsahuje 150 mikrogramov ingenolmebutátu. Každá tuba obsahuje 70 mikrogramov ingenolmebutátu v 0,47 g gélu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

izopropylalkohol  
hydroxyetylcelulóza  
monohydrát kyseliny citrónovej  
citronan sodný  
benzylalkohol  
čistená voda

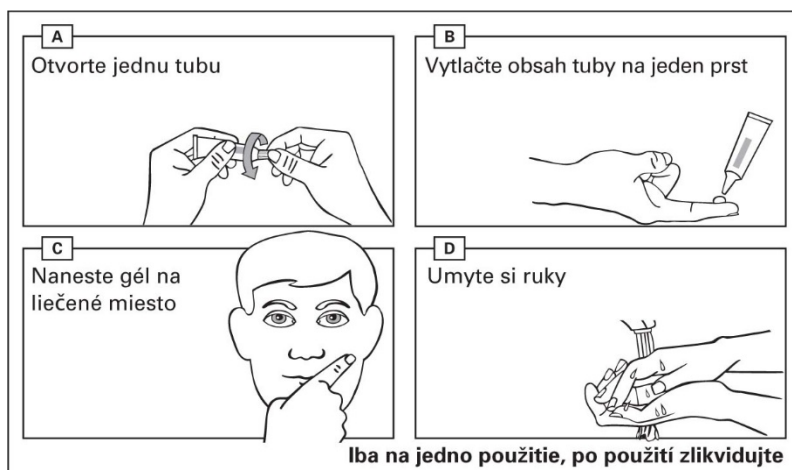
### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

gél  
3 tuby

### 5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Iba na jedno použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Dermálne použitie

*Informácie, ktoré musia byť vytlačené na vnútornej strane veka kartónu:*



**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)**

EU/1/12/796/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Picato 150 µg/g

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA S GÉLOM 500 mikrogramov/gram

### 1. NÁZOV LIEKU

Picato 500 mikrogramov/gram gél  
ingenolimebutas

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý gram gélu obsahuje 500 mikrogramov ingenolimebutas. Každá tuba obsahuje 235 mikrogramov ingenolimebutas v 0,47 g gélu

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

izopropylalkohol  
hydroxyetylcelulóza  
monohydrát kyseliny citrónovej  
citronan sodný  
benzylalkohol  
čistená voda

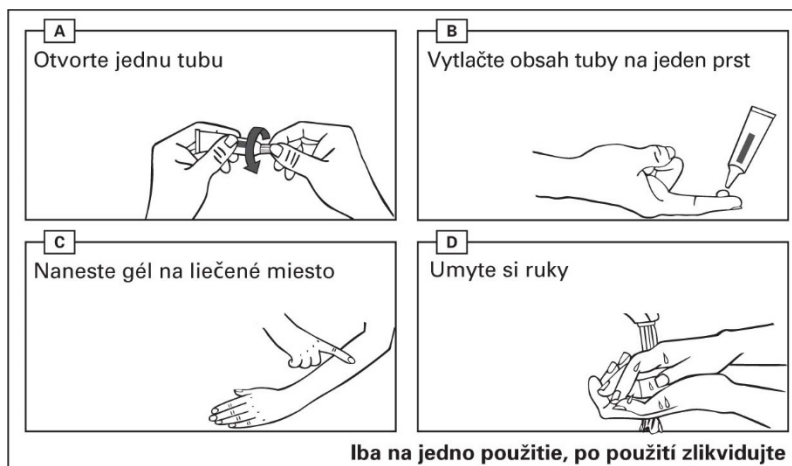
### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

gél  
2 tuby

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Iba na jedno použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Dermálne použitie

*Informácie, ktoré musia byť vytlačené na vnútornej strane veka kartónu:*





**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/12/796/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Picato 500 µg/g

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**TUBA S 150 µg/g GÉLU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA**

Picato 150 µg/g gél  
ingenolmebutát  
dermálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

0,47 g

**6. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  
**TUBA S 500 µg/g GÉLU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA**

Picato 500 µg/g gél  
ingenolimebutas  
dermálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

0,47 g

**6. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### Picato 150 mikrogramov/gram gél ingenolmebutát

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Picato a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Picato
3. Ako používať Picato
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Picato
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Picato a na čo sa používa

Picato obsahuje účinnú látku ingenolmebutát. Tento liek sa používa na topickú (kožnú) liečbu aktinickej keratózy, tiež nazývanej slnečná keratóza, u dospelých. Aktinická keratóza predstavuje drsné oblasti pokožky, ktoré sa vyskytujú u ľudí, ktorí boli v priebehu života vystavení nadmernému množstvu slnečného žiarenia. Picato 150 mikrogramov/gram gél sa používa na liečbu aktinickej keratózy na tvári a pokožke hlavy.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Picato

##### Nepoužívajte Picato

- ak ste alergický/á na ingenolmebutát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Picato, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

- Zabráňte vniknutiu lieku Picato do očí. Po nanosení gélu si starostlivo umyte ruky. Ak sa dotknete miesta, kam ste naniesli gél, ruky si umyte znova. Dávajte pozor, aby ste nepreniesli gél z miesta nanosenia do očí. V prípade náhodného kontaktu odstráňte gél vypláchnutím očí veľkým množstvom vody a urýchlene vyhľadajte lekársku pomoc.
- Neprehĺtajte tento liek. Ak náhodne prehltnete tento liek, vypite veľa vody a vyhľadajte lekársku pomoc.
- Pred použitím tohto lieku sa uistite, že je vaša pokožka zahojená po akejkoľvek inej liečbe alebo chirurgickom zákroku. Neaplikujte Picato na otvorené rany ani na poškodenú pokožku.
- Nepoužívajte tento liek vnútorne na oblasť v blízkosti očí, na vnútorných stranách nosných dierok, na vnútorných stranách uší alebo na perách.
- Vyhýbajte sa slnečnému žiareniu čo najviac, ako je to možné (vrátane horských slnka a solárnych žiaričov).

- Buďte ostražitý pri výskyte akýchkoľvek nových šupinatých červených plôch, otvorených vyrážok, vyvýšených alebo bradavičnatých výrastkov v liečenej oblasti. Ak sa niečo z toho objaví, ihneď sa poraďte s lekárom.
- Tento liek je určený na liečbu jedného miesta o veľkosti 25 cm<sup>2</sup> počas troch dní.
- Nenanášajte viac gélu ako určil váš lekár.
- Po liečbe týmto liečivom je možné očakávať lokálne reakcie pokožky, ako je začervenanie a opuch (pozri časť 4). Ak sa tieto reakcie zhoršia, poraďte sa so svojím lekárom.

### **Deti a dospievajúci**

Aktinická keratóza sa u detí nevyskytuje. Tento liek nesmú používať deti a osoby mladšie než 18 rokov.

### **Iné lieky a Picato**

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak ste v minulosti používali Picato alebo iné podobné lieky, informujte pred začatím liečby o tom lekára.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Ak ste tehotná, vyhýbajte používaniu lieku Picato.

Ak dojčíte, predchádzajte fyzickému kontaktu dieťaťa s liečenou oblasťou počas 6 hodín po aplikácii tohto liečiva.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá či obsluhovať stroje.

## **3. Ako používať Picato**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

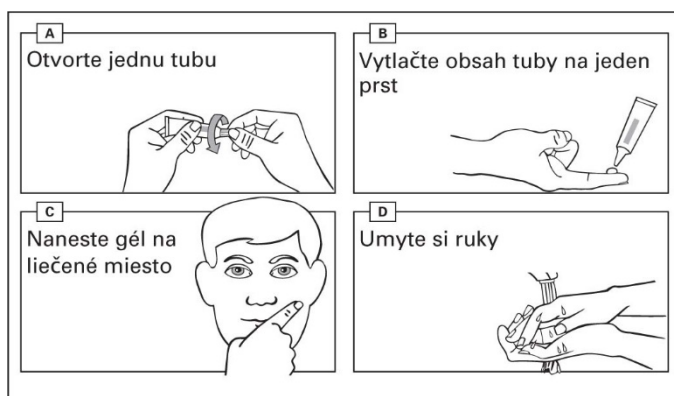
Ak máte predpísané dve rôzne sily určené na liečbu dvoch rôznych oblastí, uistite sa, že používate predpísanú silu na správnu oblasť. Gél s koncentráciou 500 mikrogramov/g nenanášajte na tvár a pokožku hlavy, pretože to môže viesť k intenzívnym lokálnym kožným reakciám.

- Liečba aktinickej keratózy na tvári a pokožke hlavy je jedna tuba lieku Picato 150 mikrogramov/gram gélu (s obsahom 70 mikrogramov ingenolmebutátu) raz denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní.

### Pokyny na použitie:

- Pred každým použitím tohto lieku otvorte novú tubu. Priamo pred použitím odstráňte z tuby vrchnák.
- Vytlačte gél z tuby na konček prsta.
- Naneste obsah jednej tuby na jednu oblasť s plochou 25 cm<sup>2</sup> (t.j. 5 cm x 5 cm).
- Jemne vmasírujte gél do liečenej oblasti.
- Nechajte 15 minút schnúť. Nedotýkajte sa liečenej oblasti počas 6 hodín po aplikácii lieku.
- Okamžite po aplikácii gélu a takisto medzi aplikáciami, ak máte predpísané dve rôzne sily pre dve rôzne oblasti, si umyte ruky mydlom a vodou.
- Neaplikujte liek okamžite po osprchovaní ani menej než 2 hodiny predtým, než si ľahnete spať.
- Neumývajte oblasť, na ktorú ste aplikovali gél, počas najmenej 6 hodín po aplikácii gélu.

- Nedotýkajte sa liečenej oblasti ani nedovoľte iným osobám či zvieratám, aby sa jej dotýkali, počas 6 hodín po aplikácii gélu.
- Nezakrývajte liečenú oblasť vzduchotesnými ani vodotesnými obväzmi po aplikácii lieku.
- Úplný účinok liečiva Picato je možné posúdiť približne po uplynutí 8 týždňov od skončenia liečby.



#### **Ak používate Picato na ošetrovanie krku**

Ak je viac ako polovica liečenej oblasti v *hornej* časti krku:

- použijete gél Picato s koncentráciou 150 mikrogramov/g (tvár a pokožka hlavy).

Ak je viac ako polovica liečenej oblasti v *spodnej* časti krku:

- použijete gél Picato s koncentráciou 500 mikrogramov/g (trup a končatiny).

#### **Ak použijete viac Picato, ako máte**

Oblasť umyte mydlom a vodou. Ak sa u vás vyskytne závažná kožná reakcia, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Ak zabudnete použiť Picato**

Ak zabudnete Picato použiť, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa u vás pri použití tohto lieku vyskytne alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch úst, jazyka alebo hrdla, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Tento vedľajší účinok je menej častý.

Po použití lieku môže pokožka v mieste použitia ľahko sčervenáť, začať sa odlupovať alebo sa na nej môžu vytvoriť chrasty. Tieto vedľajšie účinky sa najčastejšie vyskytnú do jedného dňa po aplikácii lieku. Tieto vedľajšie účinky sa môžu zhoršovať až do 1 týždňa po dokončení liečby. Tieto vedľajšie účinky obyčajne vymiznú do 2 týždňov od začiatku liečby.

Môže nastať infekcia pokožky v liečenej oblasti (bola hlásená ako častý vedľajší účinok, ktorý sa môže vyskytnúť u 1 z 10 osôb pri liečbe tváre a pokožky na hlave).

Opuch v mieste podania je veľmi častý (bol hlásený u viac než 1 z 10 osôb). Opuchy v mieste podania na tvári alebo na pokožke hlavy môžu pôsobením gravitácie prejsť až do oblasti oka.

Ak sa vyššie uvedené príznaky počas prvého týždňa po zastavení podávania lieku zintenzívnia, alebo dôjde k vytečeniu hnisu, môže sa jednáť o infekciu a preto vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnika.



### **Najčastejšie vyskytujúce sa vedľajšie účinky pri liečbe tváre a pokožky na hlave:**

**Veľmi časté vedľajšie účinky na liečenej oblasti, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- môže dôjsť k povrchovému poškodeniu vonkajších vrstiev pokožky (erózia)
- pľuzgiere (vriedky alebo vrede)
- odlupovanie (exfoliácia)
- chrasty
- začervenanie spôsobené rozšírením malých ciev (erytém)
- bolesť (vrátane pálenia v mieste podania)

### **Najčastejšie vedľajšie účinky pri liečbe trupu a končatín:**

**Veľmi časté vedľajšie účinky na liečenej oblasti, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- môže dôjsť k povrchovému poškodeniu vonkajších vrstiev pokožky (erózia)
- pľuzgiere (vezikuly, pustuly)
- odlupovanie (exfoliácia)
- chrasty
- začervenanie spôsobené rozšírením malých ciev (erytém)

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky pri liečbe tváre a pokožky na hlave:**

**Časté vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- svrbenie
- podráždenie

Iné vedľajšie účinky:

- opuchnutie oblasti okolo očí (perorbitálny edém)
- opuchnutie (edém) očného viečka
- bolesť hlavy

**Menej časté vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- brnenie alebo znecitlivenie (paraestézia)
- otvorené vyrážky (vred)
- výtok (sekrécia) tekutiny
- zmena farby pokožky (zmena pigmentácie)

Iné vedľajšie účinky:

- bolesť očí
- poranenie alebo podráždenie povrchu oka (rohovka, spojivka) po náhodnom vystavení sa lieku

**Zriedkavé vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- zjazvenie

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky pri liečbe trupu a končatín:**

**Časté vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- svrbenie (pruritída)
- podráždenie
- bolesť (vrátane pálenia v mieste podania)

**Menej časté vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- brnenie alebo znecitlivenie (paraestézia)
- otvorené vyrážky (vred)
- zmena farby pokožky (zmena pigmentácie)
- pocit tepla

Iné vedľajšie účinky:

- poranenie alebo podráždenie povrchu oka (rohovka, spojivka) po náhodnom vystavení sa lieku

**Zriedkavé vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- zjazvenie

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo [na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Picato**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a tube po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Len na jedno použitie. Tuby po otvorení znovu nepoužívajte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Picato obsahuje.**

- Liečivo je ingenolmebutát. Každý gram gélu obsahuje 150 mikrogramov ingenolmebutátu. Každá tuba obsahuje 70 mikrogramov ingenolmebutátu v 0,47 g gélu.
- Ďalšie zložky je sú izopropylalkohol, hydroxoethylcelulóza, monohydrát kyseliny citrónovej, citronan sodný, benzylalkohol, čistená voda.

### **Ako vyzerá Picato a obsah balenia**

Picato 150 mikrogramov/gram gél je číry a bez sfarbenia. Každý kartón obsahuje 3 tuby. Každá tuba obsahuje 0,47 g gélu.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

LEO Laboratories Ltd.

285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 12  
Írsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

**Česká republika**

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

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

LEO Pharma  
Tél: +33 1 3014 4000

**Hrvatska**

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

**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

**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 20 5104141

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Τάτο písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### Picato 500 mikrogramov/gram gél ingenolmebutátu

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Picato a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Picato
3. Ako používať Picato
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Picato
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Picato a na čo sa používa

Picato obsahuje účinnú látku ingenolmebutát. Tento liek sa používa na topickú (kožnú) liečbu aktinickej keratózy, tiež nazývanej slnečná keratóza, u dospelých. Aktinická keratóza predstavuje drsné oblasti pokožky, ktoré sa vyskytujú u ľudí, ktorí boli v priebehu života vystavení nadmernému množstvu slnečného žiarenia. Picato 500 mikrogramov/gram gél sa používa na liečbu aktinickej keratózy na trupe, rukách, pažiach a nohách.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Picato

##### Nepoužívajte Picato

- ak ste alergický/á na ingenolmebutát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Picato, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Zabráňte vniknutiu lieku Picato do očí. Po nanosení gélu si starostlivo umyte ruky. Ak sa dotknete miesta, kam ste naniesli gél, ruky si umyte znova. Dávajte pozor, aby ste nepreniesli gél z miesta nanosenia do očí. V prípade náhodného kontaktu odstráňte gél vypláchnutím očí veľkým množstvom vody a urýchlene vyhľadajte lekársku pomoc.
- Neprehltajte tento liek. Ak náhodne prehltnete tento liek, vypite veľa vody a vyhľadajte lekársku pomoc.
- Pred použitím tohto lieku sa uistite, že je vaša pokožka zahojená po akejkoľvek inej liečbe alebo chirurgickom zákroku. Neaplikujte Picato na otvorené rany ani na poškodenú pokožku.
- Nepoužívajte tento liek vnútorne na oblasť v blízkosti očí, na vnútorných stranách nosných dierok, na vnútorných stranách uší alebo na perách.

- Vyhýbajte sa slnečnému žiareniu čo najviac, ako je to možné (vrátane horských slnka a solárnych žiaričov).
- Buďte ostražitý pri výskyte akýchkoľvek nových šupinatých červených plôch, otvorených vyrážok, vyvýšených alebo bradavičnatých výrastkov v liečenej oblasti. Ak sa niečo z toho objaví, ihneď sa poraďte s lekárom.
- Tento liek je určený na liečbu jedného miesta o veľkosti 25 cm<sup>2</sup> počas dvoch dní.
- Nenanášajte viac gélu ako určil váš lekár.
- Po liečbe týmto liečivom je možné očakávať lokálne reakcie pokožky, ako je začervenanie a opuch (pozri časť 4). Ak sa tieto reakcie zhoršia, poraďte sa so svojím lekárom.

### **Deti a dospievajúci**

Aktinická keratóza sa u detí nevyskytuje. Tento liek nesmú používať deti a osoby mladšie než 18 rokov.

### **Iné lieky a Picato**

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak ste v minulosti používali Picato alebo iné podobné lieky, informujte pred začatím liečby o tom lekára.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Ak ste tehotná, vyhýbajte používaniu lieku Picato.

Ak dojčíte, predchádzajte fyzickému kontaktu dieťaťa s liečenou oblasťou počas 6 hodín po aplikácii tohto liečiva.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá či obsluhovať stroje.

## **3. Ako používať Picato**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

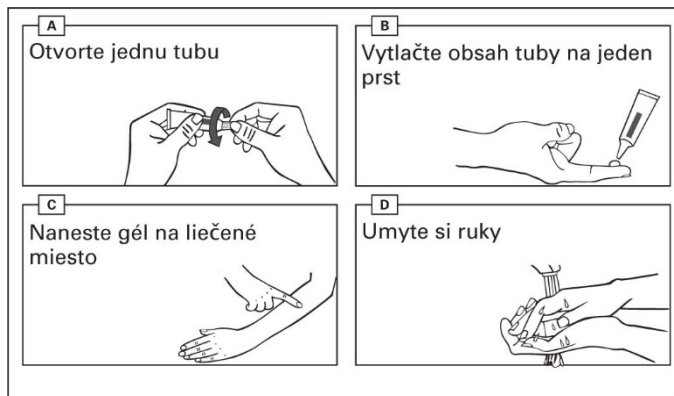
Ak máte predpísané dve rôzne sily určené na liečbu dvoch rôznych oblastí, uistite sa, že používate predpísanú silu na správnu oblasť. Gél s koncentráciou 500 mikrogramov/g nenanášajte na tvár a pokožku hlavy, pretože to môže viesť k intenzívnym lokálnym kožným reakciám.

- Liečba aktinickej keratózy na trupe, rukách, pažiach alebo nohách je jedna tuba lieku Picato 500 mikrogramov/gram gélu (s obsahom 235 mikrogramov ingenolmebutátu) raz denne počas 2 po sebe nasledujúcich dní.

### Pokyny na použitie:

- Pred každým použitím tohto lieku otvorte novú tubu. Priamo pred použitím odstráňte z tuby vrchnák.
- Vytlačte gél z tuby na konček prsta.
- Naneste obsah jednej tuby na jednu oblasť s plochou 25 cm<sup>2</sup> (t.j. 5 cm x 5 cm).
- Jemne vmasírujte gél do liečenej oblasti.
- Nechajte 15 minút schnúť. Nedotýkajte sa liečenej oblasti počas 6 hodín po aplikácii lieku.
- Okamžite po aplikácii gélu a takisto medzi aplikáciami, ak máte predpísané dve rôzne sily pre dve rôzne oblasti, si umyte ruky mydlom a vodou. Ak používate gél na liečbu rúk, mali by ste si umyť iba koniec prsta, pomocou ktorého ste gél nanášali.
- Neaplikujte liek okamžite po osprchovaní ani menej než 2 hodiny predtým, než si ľahnete spať.

- Neumývajte oblasť, na ktorú ste aplikovali gél, počas najmenej 6 hodín po aplikácii gélu.
- Nedotýkajte sa liečenej oblasti ani nedovoľte iným osobám či zvieratám, aby sa jej dotýkali, počas 6 hodín po aplikácii gélu.
- Nezakrývajte liečenú oblasť vzduchotesnými ani vodotesnými obväzmi po aplikácii lieku.
- Úplný účinok liečiva Picato je možné posúdiť približne po uplynutí 8 týždňov od skončenia liečby.



#### **Ak používate Picato na ošetrovanie krku**

Ak je viac ako polovica liečenej oblasti v *hornej* časti krku:

- použijete gél Picato s koncentráciou 150 mikrogramov/g (tvár a pokožka hlavy).

Ak je viac ako polovica liečenej oblasti v *spodnej* časti krku:

- použijete gél Picato s koncentráciou 500 mikrogramov/g (trup a končatiny).

#### **Ak použijete viac Picato, ako máte**

Oblasť umyte mydlom a vodou. Ak sa u vás vyskytne závažná kožná reakcia, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

#### **Ak zabudnete použiť Picato**

Ak zabudnete Picato použiť, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás pri použití tohto lieku vyskytne alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch úst, jazyka alebo hrdla, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Tento vedľajší účinok je menej častý.

Po použití lieku môže pokožka v mieste použitia ľahko sčervenat', začať sa odlupovať alebo sa na nej môžu vytvoriť chrasty. Tieto vedľajšie účinky sa najčastejšie vyskytnú do jedného dňa po aplikácii lieku. Tieto vedľajšie účinky sa môžu zhoršovať až do 1 týždňa po dokončení liečby. Tieto vedľajšie účinky obyčajne vymiznú do 4 týždňov od začiatku liečby.

Môže nastať infekcia pokožky v liečenej oblasti (bola hlásená ako častý vedľajší účinok, ktorý sa môže vyskytnúť u 1 z 10 osôb pri liečbe tváre a pokožky na hlave).

Opuch v mieste podania je veľmi častý (bol hlásený u viac než 1 z 10 osôb). Opuchy v mieste podania na tvári alebo na pokožke hlavy môžu pôsobením gravitácie prejsť až do oblasti oka.

Ak sa vyššie uvedené príznaky počas prvého týždňa po zastavení podávania lieku zintenzívnia, alebo dôjde k vytečeniu hnisu, môže sa jednať o infekciu a preto vyhľadajte svojho lekára alebo lekárnika.

### **Najčastejšie vyskytujúce sa vedľajšie účinky pri liečbe tváre a pokožky na hlave:**

#### **Veľmi časté vedľajšie účinky na liečenej oblasti, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- môže dôjsť k povrchovému poškodeniu vonkajších vrstiev pokožky (erózia)
- pľuzgiere (vriedky alebo vrede)
- odlupovanie (exfoliácia)
- chrasty
- začervenanie spôsobené rozšírením malých ciev (erytém)
- bolesť (vrátane pálenia v mieste podania)

### **Najčastejšie vedľajšie účinky pri liečbe trupu a končatín:**

#### **Veľmi časté vedľajšie účinky na liečenej oblasti, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- môže dôjsť k povrchovému poškodeniu vonkajších vrstiev pokožky (erózia)
- pľuzgiere (vezikuly, pustuly)
- odlupovanie (exfoliácia)
- chrasty
- začervenanie spôsobené rozšírením malých ciev (erytém)

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky pri liečbe tváre a pokožky na hlave:**

#### **Časté vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- svrbenie
- podráždenie

Iné vedľajšie účinky:

- opuchnutie oblasti okolo očí (perorbitálny edém)
- opuchnutie (edém) očného viečka
- bolesť hlavy

#### **Menej časté vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- brnenie alebo znecitlivenie (paraestézia)
- otvorené vyrážky (vred)
- výtok (sekrécia) tekutiny
- zmena farby pokožky (zmena pigmentácie)

Iné vedľajšie účinky:

- bolesť očí
- poranenie alebo podráždenie povrchu oka (rohovka, spojivka) po náhodnom vystavení sa lieku

#### **Zriedkavé vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- zjazvenie

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky pri liečbe trupu a končatín:**

#### **Časté vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- svrbenie (pruritída)
- podráždenie
- bolesť (vrátane pálenia v mieste podania)



### **Menej časté vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- brnenie alebo znecitlivenie (paraestézia)
- otvorené vyrážky (vred)
- zmena farby pokožky (zmena pigmentácie)
- pocit tepla

Iné vedľajšie účinky:

- poranenie alebo podráždenie povrchu oka (rohovka, spojivka) po náhodnom vystavení sa lieku

### **Zriedkavé vedľajšie účinky, môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:**

Na liečenej oblasti:

- Zjazvenie

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo [na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Picato**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a tube po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Len na jedno použitie. Tuby po otvorení znovu nepoužívajte.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Picato obsahuje**

- Liečivo je ingenolmebutát. Každý gram gélu obsahuje 500 mikrogramov ingenolmebutátu. Každá tuba obsahuje 235 mikrogramov ingenolmebutátu v 0,47 g gélu.
- Ďalšie zložky je sú izopropylalkohol, hydroxoethylcelulóza, monohydrát kyseliny citrónovej, citronan sodný, benzylalkohol, čistená voda.

### **Ako vyzerá Picato a obsah balenia**

Picato 500 mikrogramov/gram gél je číry a bez sfarbenia. Každý kartón obsahuje 2 tuby. Každá tuba obsahuje 0,47 g gélu.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

**Česká republika**

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

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

LEO Pharma  
Tél: +33 1 3014 4000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia****Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

**Malta**

PHARMA-COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma Romania  
Tel: +40 213121963

**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 S.p.A  
Tel: +39 06 52625500

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

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

**Sverige**  
LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

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

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

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v.**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA IV**  
**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK**  
**ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre ingenolmebutát dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na účel liečby aktinickej keratózy, ktorá slúži ako prevencia malignít kože a vzhľadom na počet prípadov nádorov kože nahlásených pre ingenolmebutát v rámci klinických skúšaní a po uvedení na trh má PRAC vážne obavy týkajúce sa vplyvu rizika vzniku nádorov kože na pomer prínosu a rizika lieku Picato. PRAC je toho názoru, že je potrebné prehodnotenie dopadu všetkých dostupných údajov súvisiacich s malignitami kože, vrátane výsledkov skúšania LP0041-63, na pomer prínosu a rizika lieku Picato. Okrem toho je potrebné upraviť informácie o lieku čo sa týka používania ingenolmebutátu a rizika malignít kože. PRAC tiež súhlasí, že za účelom zníženia tohto rizika je potrebná DHPC.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre ingenolmebutát je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúcich ingenolmebutát je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie