



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Picato® 150 Mikrogramm/g Gel

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Gel enthält 150 Mikrogramm Ingenolmebutat. Jede Tube enthält 70 Mikrogramm Ingenolmebutat in 0,47 g Gel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Gel  
Klares farbloses Gel

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen Aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### *Aktinische Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut von Erwachsenen*

An 3 aufeinanderfolgenden Tagen wird jeweils einmal täglich eine Tube Picato® 150 Mikrogramm/g Gel (enthält 70 Mikrogramm Ingenolmebutat) auf die betroffene Fläche aufgetragen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Picato® hat bei Kindern und Jugendlichen keine relevante Indikation.

#### *Ältere Patienten*

Eine Anpassung der Dosierung ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

Der Inhalt einer Tube reicht für eine Behandlungsfläche von 25 cm<sup>2</sup> (z.B. 5 cm × 5 cm). Der Inhalt der Tube wird auf eine Behandlungsfläche von 25 cm<sup>2</sup> aufgetragen. Die Tube ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt und wird nach Anwendung entsorgt (siehe Abschnitt 6.6).

Das Gel einer Tube wird auf eine Fingerspitze herausgedrückt und dann gleichmäßig auf die gesamte Behandlungsfläche aufgetragen, um es anschließend für 15 Minuten trocknen zu lassen. Der Inhalt einer Tube wird für eine Behandlungsfläche von 25 cm<sup>2</sup> angewendet. Nur zur einmaligen Anwendung.

Bei Behandlung im Nacken: Wenn mehr als die halbe Behandlungsfläche im oberen Bereich des Nackens liegt, soll die Dosierstärke für Gesicht und Kopfhaut angewendet werden. Wenn mehr als die halbe Behandlungsfläche im unteren Bereich des Na-

ckens liegt, soll die Dosierstärke für Stamm und Extremitäten angewendet werden.

Wenn ein Bereich im Gesicht oder an der Kopfhaut und ein weiterer Bereich am Stamm oder den Extremitäten gleichzeitig behandelt werden, sollen die Patienten angewiesen werden, die richtigen Dosierstärken zu verwenden. Es soll sorgfältig vermieden werden, dass das 500 Mikrogramm/g Gel im Gesicht oder an der Kopfhaut angewendet wird, da dies zu einer erhöhten Inzidenz von lokalen Hautreaktionen führen kann.

Die Patienten sollen angewiesen werden, unmittelbar nach dem Auftragen von Picato® ihre Hände mit Wasser und Seife zu waschen, ebenso zwischen dem Auftragen, wenn zwei verschiedene Bereiche verschiedene Dosierstärken erfordern. Falls die Hände behandelt werden, soll nur die zum Auftragen des Gels benutzte Fingerspitze gewaschen werden. Das Berühren oder Waschen der behandelten Fläche soll während einer Dauer von 6 Stunden nach dem Auftragen von Picato® vermieden werden. Nach dieser Zeitspanne kann die Behandlungsfläche mit Wasser und einer milden Seife gewaschen werden.

Picato® soll nicht direkt nach dem Duschen oder weniger als 2 Stunden vor dem Zubettgehen angewendet werden.

Die behandelte Fläche darf nicht mit Okklusivverbänden bedeckt werden, nachdem Picato® aufgetragen wurde.

Etwa acht Wochen nach der Behandlung kann der optimale therapeutische Effekt beurteilt werden. Wenn bei einer Nachuntersuchung nach 8 Wochen ein unvollständiges Ansprechen beobachtet wird, oder wenn Läsionen bei dieser Untersuchung abgeheilt waren, aber bei späteren Untersuchungen wieder auftreten, kann ein weiterer Behandlungszyklus mit Picato® durchgeführt werden.

Es stehen keine klinischen Daten zur Behandlung von immunsupprimierten Patienten zur Verfügung, aber systemische Auswirkungen werden nicht erwartet, da Ingenolmebutat nicht systemisch absorbiert wird.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Kontakt mit den Augen

Der Kontakt mit den Augen ist zu vermeiden. Bei einem unabsichtlichen Kontakt müssen die Augen sofort mit viel Wasser gespült werden und der Patient muss so schnell wie möglich medizinische Hilfe aufsuchen. Nach versehentlichem Augenkontakt mit Picato® muss mit Augenerkrankungen wie Augenschmerz, Augenlid-Ödem und periorbitalem Ödem gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Verschlucken

Picato® darf nicht eingenommen werden. Bei unabsichtlichem Verschlucken muss der Patient viel Wasser trinken und medizinische Hilfe aufsuchen.

#### Allgemein

Die Anwendung von Picato® wird nicht empfohlen, bevor sich die Haut von vorhergehenden Behandlungen mit anderen Arzneimitteln oder chirurgischen Eingriffen erholt hat. Picato® darf nicht im Bereich offener Wunden oder geschädigter Haut mit beeinträchtigter Barrierefunktion aufgetragen werden.

Picato® soll nicht in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen verwendet werden.

#### Lokale Hautreaktionen

Nach der topischen Anwendung von Picato® muss mit lokalen Hautreaktionen wie Erythem, Schälen/Schuppung und Krustenbildung gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.8). Die lokalen Hautreaktionen sind vorübergehend und treten typischerweise innerhalb eines Tages nach Behandlungsbeginn auf. Ihre maximale Intensität erreichen sie bis zu eine Woche nach Behandlungsabschluss. Meist heilen lokale Hautreaktionen bei der Behandlung von Flächen im Gesicht oder auf der Kopfhaut innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, und bei der Behandlung von Flächen an Stamm oder Extremitäten innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsbeginn wieder ab. Das Behandlungsergebnis kann erst nach dem Abheilen der lokalen Hautreaktionen gemessen beurteilt werden.

#### Sonnen-Exposition

Es wurden Studien durchgeführt, um den Einfluss von UV-Bestrahlung der Haut nach ein- und mehrmaliger Anwendung von 100 Mikrogramm Ingenolmebutat/g zu beurteilen. Ingenolmebutat zeigte keinerlei Potential für Photoirritation oder lichtallergische Effekte. Dennoch sollte aufgrund der Natur der Erkrankung ein übermäßiger Kontakt mit Sonnenlicht (inklusive Höhensonne und Solarium) vermieden oder minimiert werden.

#### Behandlung von Aktinischen Keratosen

Bei Läsionen, die klinisch untypisch für Aktinische Keratosen erscheinen oder den Verdacht auf Malignität erwecken, sollte eine Biopsie durchgeführt werden, um eine angemessene Therapie zu bestimmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen mit systemisch absorbierten Arzneimitteln werden als unwahrscheinlich erwartet, da Picato® nicht systemisch absorbiert wird.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Ingenolmebutat bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien zeigten geringe embryo-fetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Menschen, die topisch mit Ingenolmebutat behandelt werden, wird als unwahrscheinlich erachtet, da Picato® nicht systemisch absorbiert wird. Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Picato® während der Schwangerschaft vermieden werden.

##### Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kleinkind zu erwarten, da Picato® nicht systemisch absorbiert wird. Die stillende Mutter soll angewiesen werden, dass der Körperkontakt ihres Neugeborenen/Kleinkinds mit der behandelten Fläche während 6 Stunden nach dem Auftragen von Picato® vermieden werden soll.

##### Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Ingenolmebutat durchgeführt.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Picato® hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind lokale Hautreaktionen, einschließlich Erythem, Schuppung, Krustenbildung, Schwellung, Bläschen-/Pustelbildung und Erosion/Ulzeration an der Anwendungsstelle von Ingenolmebutat-Gel; siehe Tabelle 1 für die MedDRA Bezeichnungen. Nach der Anwendung von Ingenolmebutat erfahren die meisten Patienten (> 95 %) eine oder mehrere lokale Hautreaktionen. Nach Behandlung von Gesicht und Kopfhaut wurde über Infektionen an der Anwendungsstelle berichtet.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 bezieht sich auf die Anwendung von Picato® 150 Mikrogramm/g oder 500 Mikrogramm/g bei 499 Patienten mit Aktinischen Keratosen im Rahmen von vier Vehikel-kontrollierten Phase-III-Studien mit insgesamt 1.002 eingeschlossenen Patienten. Die Patienten erhielten eine Feldtherapie (Fläche von 25 cm<sup>2</sup>) mit Picato® in Konzentrationen von 150 Mikrogramm/g oder 500 Mikrogramm/g oder Vehikel einmal täglich an 3 respektive 2 aufeinanderfolgenden Tagen.

Die Tabelle listet die Nebenwirkungen nach dem MedDRA Organklassen-System und ihrer anatomischen Lokalisation auf.

Die Häufigkeiten sind wie folgt klassifiziert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und unbekannt (kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden).

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach dem MedDRA Organklassen-System

System-Organ-Klasse	Häufigkeit	
	Gesicht und Kopfhaut	Stamm und Extremitäten
<b>Infektionen und Infestationen</b>		
Pusteln an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Infektion an der Anwendungsstelle	Häufig	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Kopfschmerz	Häufig	
<b>Erkrankungen der Augen*</b>		
Augenlidödem	Häufig	
Augenschmerz	Gelegentlich	
Periorbitalödem	Häufig	
<b>Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Anwendungsstelle</b>		
Erosion an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Bläschen an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Schwellung an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Exfoliation an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Schorf an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Erythem an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Schmerz an der Anwendungsstelle**	Sehr häufig	Häufig
Juckreiz an der Anwendungsstelle	Häufig	Häufig
Reizung an der Anwendungsstelle	Häufig	Häufig
Ausfluss an der Anwendungsstelle	Gelegentlich	
Paraesthesie an der Anwendungsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Ulkus an der Anwendungsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Erwärmung an der Anwendungsstelle		Gelegentlich

\*: Schwellungen im Anwendungsbereich des Gesichtes oder der Kopfhaut können auf den Bereich der Augen übergehen

\*\* : Beinhaltet Brennen im Anwendungsbereich

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Schwere angeordnet.

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die lokalen Hautreaktionen (Häufigkeit > 1 %) traten bei „Gesicht/Kopfhaut“ bzw. „Stamm/Extremitäten“ in folgenden Häufigkeiten auf: Erythem an der Anwendungsstelle (94 % und 92 %), Exfoliation an der Anwendungsstelle (85 % und 90 %), Schorf an der Anwendungsstelle (80 % und 74 %), Schwellung an der Anwendungsstelle (79 % und 64 %), Bläschen an der Anwendungsstelle (13 % und 20 %), Pusteln an der Anwendungsstelle (43 % und 23 %) und Erosion an der Anwendungsstelle (31 % und 25 %).

Schwere lokale Hautreaktionen traten mit einer Inzidenz von insgesamt 29 % im Gesicht und an der Kopfhaut und mit einer Inzidenz von insgesamt 17 % an Stamm und Extremitäten auf. Im Einzelnen traten die schweren lokalen Hautreaktionen (Häufigkeit > 1 %) bei „Gesicht/Kopfhaut“ bzw. „Stamm/Extremitäten“ in folgenden Häufigkeiten auf: Erythem an der Anwendungsstelle (24 % und 15 %), Exfoliation an der Anwendungsstelle (9 % und 8 %), Schorf

an der Anwendungsstelle (6 % und 4 %), Schwellung an der Anwendungsstelle (5 % und 3 %) und Pusteln an der Anwendungsstelle (5 % und 1 %).

##### Langzeit-Nachbeobachtung

Insgesamt 198 Patienten mit einer vollständigen Clearance am Tag 57 (184 mit Picato® behandelt und 14 mit Vehikel behandelt) wurden weitere 12 Monate beobachtet. In einer weiteren Studie wurden 329 Patienten, die initial mit Kryotherapie im Bereich Gesicht/Kopfhaut behandelt worden waren, drei Wochen später randomisiert, um auf der gleichen Fläche für 3 Tage Picato® 150 Mikrogramm/g (n = 158) oder Vehikel (n = 150) zu erhalten. 149 Patienten der Picato®-Gruppe und 140 der Vehikel-Gruppe wurden insgesamt 12 Monate lang nachbeobachtet. In einer späteren Studie wurden 450 Patienten initial mit Picato® 150 Mikrogramm/g behandelt. 134 dieser Patienten wurden randomisiert einem weiteren Behandlungszyklus mit Picato® 150 Mikrogramm/g unterzogen. Die Patienten wurden für 12 Monate ab der ersten Behandlung beobachtet.

Die Resultate dieser Studien veränderten das Sicherheitsprofil von Picato® nicht (siehe Abschnitt 5.1).



## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Die Überdosierung von Picato® kann zu einer erhöhten Inzidenz von lokalen Hautreaktionen führen. Die Maßnahmen nach Überdosierung bestehen in der Behandlung der klinischen Symptome.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung, andere Chemotherapeutika

ATC-Code: D06BX02

#### Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Ingenolmebutat zur Anwendung bei Aktinischen Keratosen muss noch vollständig beschrieben werden. *In-vivo*- und *In-vitro*-Modelle haben einen dualen Wirkmechanismus für die Effekte von Ingenolmebutat aufgezeigt: 1) Direkte lokale Zytotoxizität und 2) Förderung einer Entzündungsreaktion, die durch eine örtlich begrenzte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen und durch Infiltration von immunkompetenten Zellen charakterisiert ist.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Ergebnisse aus zwei klinischen Studien zu den biologischen Auswirkungen von Ingenolmebutat haben gezeigt, dass die topische Anwendung eine epidermale Nekrose und eine deutliche Entzündungsreaktion sowohl in der Epidermis als auch in der oberen Dermis der behandelten Haut hervorruft, die durch Infiltration von T-Zellen, Neutrophilen und Makrophagen charakterisiert ist. Eine Nekrose der Dermis wurde selten beobachtet.

Die Profile der Genexpression aus der Hautbiopsie behandelter Flächen deuten auf entzündliche Prozesse und eine Wundreaktion hin, die vom histologischen Befund bestätigt werden.

Nicht-invasive Untersuchungen der behandelten Haut mittels konfokaler Laser-Mikroskopie haben gezeigt, dass die Hautreaktionen auf Ingenolmebutat reversibel waren, bei annähernd vollständiger Normalisierung aller gemessener Parameter am Tag 57 nach Behandlung, was durch klinische Befunde und Tierstudien gestützt wird.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Picato® 150 Mikrogramm/g, im Gesicht oder auf der Kopfhaut an 3 aufeinanderfolgenden Tagen angewendet, wurde in zwei doppelblinden,

Vehikel-kontrollierten klinischen Studien bei 547 erwachsenen Patienten untersucht. Entsprechend wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Picato® 500 Mikrogramm/g am Stamm oder an den Extremitäten, angewendet an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, in zwei doppelblinden, Vehikel-kontrollierten klinischen Studien bei 458 erwachsenen Patienten untersucht. Die Patienten blieben für eine 8-wöchige Nachbeobachtungsphase in der Studie, während der sie für klinische Beobachtungen und Sicherheitskontrollen zurückkamen. An Tag 57 wurde die Wirksamkeit, gemessen als Anteil der Patienten mit vollständiger und partieller Clearance sowie die mediane prozentuale Reduktion, beurteilt (siehe Tabelle 2).

Die Patienten hatten 4 bis 8 klinisch typische, sichtbare, abgegrenzte, nicht-hyperkeratotische, nicht-hypertrophe Aktinische-Keratose-Läsionen im Gesicht oder auf der Kopfhaut bzw. am Rumpf oder an den Extremitäten innerhalb einer zusammenhängenden Behandlungsfläche von 25 cm<sup>2</sup>. An jedem vorgesehenen Behandlungstag wurde das Studien-Gel auf der gesamten Behandlungsfläche aufgetragen.

Die Compliance Rate war hoch: 98 % der Patienten schlossen diese Studien ab.

Die Studienpatienten waren zwischen 34 und 89 Jahre alt (Mittelwert 64 bzw. 66 Jahre für die zwei Wirkstärken) und 94 % wiesen einen Fitzpatrick-Hauttyp I, II, oder III auf.

**Tabelle 2: Anteil der Patienten mit vollständiger und partieller Clearance und mediane prozentuale (%) Reduktion von Läsionen bei Aktinischer Keratose**

	Gesicht und Kopfhaut		Stamm und Extremitäten	
	Picato® 150 Mikrogramm/g (n = 277)	Vehikel (n = 270)	Picato® 500 Mikrogramm/g (n = 226)	Vehikel (n = 232)
vollständige Clearance <sup>a</sup>	42,2 % <sup>d</sup>	3,7 %	34,1 % <sup>d</sup>	4,7 %
partielle Clearance <sup>b</sup> (≥ 75 %)	63,9 % <sup>d</sup>	7,4 %	49,1 % <sup>d</sup>	6,9 %
Mediane % Reduktion <sup>c</sup>	83 %	0 %	75 %	0 %

<sup>a</sup> Die vollständige Clearance war definiert als der Anteil der Patienten ohne (null) klinisch sichtbare Aktinische-Keratose-Läsionen in der Behandlungsfläche.

<sup>b</sup> Die partielle Clearance war definiert als der Anteil der Patienten, bei denen sich die Anzahl der zuvor vorhandenen Aktinische-Keratose-Läsionen um mindestens 75 % verringerte.

<sup>c</sup> Mediane prozentuale (%) Reduktion von Aktinische-Keratose-Läsionen im Vergleich zu Baseline.

<sup>d</sup> p < 0,001; im Vergleich zum Vehikel durch logistische Regression in Bezug auf Behandlung, Studie und anatomischen Bereich.

**Tabelle 3: Anzahl und Prozentsatz (95 % KI) der Patienten, die an Tag 57 vollständige oder partielle Clearance erreichten, im anatomischen Bereich Gesicht und Kopfhaut**

	vollständige Clearance		partielle Clearance (≥ 75 %)	
	Picato® 150 Mikrogramm/g (n = 277)	Vehikel (n = 270)	Picato® 150 Mikrogramm/g (n = 277)	Vehikel (n = 270)
Gesicht	104/220 47 % (41–54 %)	9/220 4 % (2–8 %)	157/220 71 % (65–77 %)	18/220 8 % (5–13 %)
Kopfhaut	13/57 23 % (13–36 %)	1/50 2 % (0–11 %)	20/57 35 % (23–49 %)	2/50 4 % (1–14 %)

**Tabelle 4: Anzahl und Prozentsatz (95 % KI) der Patienten, die an Tag 57 vollständige oder partielle Clearance erreichten, im anatomischen Bereich Stamm und Extremitäten**

	vollständige Clearance		partielle Clearance (≥ 75 %)	
	Picato® 500 Mikrogramm/g (n = 226)	Vehikel (n = 232)	Picato® 500 Mikrogramm/g (n = 226)	Vehikel (n = 232)
Arm	49/142 35 % (27–43 %)	7/149 5 % (2–9 %)	75/142 53 % (44–61 %)	11/149 7 % (4–13 %)
Handrücken	10/54 19 % (9–31 %)	0/56 0 % (0–6 %)	16/54 30 % (18–44 %)	1/56 2 % (0–10 %)
Nacken	11/14 79 % (49–95 %)	2/11 18 % (2–52 %)	12/14 86 % (57–98 %)	2/11 18 % (2–52 %)
Andere <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> Andere beinhaltet Schulter, Rücken, Bein.

# Picato® 150 Mikrogramm/g Gel



Am Tag 57 wiesen Patienten, die mit Picato® behandelt wurden, einen höheren Anteil an vollständiger und partieller Clearance auf, als die Patienten, die mit Vehikel-Gel behandelt wurden ( $p < 0,001$ ). Verglichen mit der Vehikel-Gruppe war die mediane prozentuale Reduktion der Aktinischen-Keratose-Läsionen in der mit Ingenolmebutat behandelten Gruppe höher (siehe Tabelle 2).

Das Ausmaß der Wirksamkeit variierte zwischen den unterschiedlichen anatomischen Bereichen. Innerhalb eines Bereichs waren die vollständigen und partiellen Clearanceraten in der mit Ingenolmebutat behandelten Gruppe höher als in der Vehikel-Gruppe (siehe Tabellen 3 und 4 auf Seite 3).

Die Sicherheit der 3-tägigen Behandlung mit Picato® 150 Mikrogramm/g Gel und der 2-tägigen Behandlung mit Picato® 500 Mikrogramm/g Gel wurde bis zum Tag 57 bewertet. Die meisten der berichteten Nebenwirkungen und lokalen Hautreaktionen waren leicht bis mittelschwer und heilten ohne Spätfolgen ab.

Bei den von den Patienten berichteten Resultaten wurden im Vergleich zu den Patienten, die das Vehikel-Gel erhielten, statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Patienten, die Picato® erhielten, beobachtet. Im Vergleich mit den Vehikel-Gruppen wurde beim „Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication“ (TSQM) in den Ingenolmebutat-Gruppen höhere durchschnittliche Punktwertungen für die umfassende Zufriedenheit der Patienten gefunden ( $p < 0,001$ ), was auf eine höhere Gesamtzufriedenheit hinweist.

## Langzeitwirksamkeit

Es wurden 3 prospektive Langzeit-Nachbeobachtungsstudien über 1 Jahr durchgeführt, um die nachhaltige Wirksamkeit gegen das Wiederauftreten von Aktinischen-Keratose-Läsionen in der Behandlungsfläche und die Sicherheit bei Patienten, die mit Picato® behandelt wurden, zu beurteilen. Eine Studie umfasste Patienten, die mit Picato® 150 Mikrogramm/g während 3 Tagen im Gesicht oder auf der Kopfhaut behandelt wurden und zwei Studien umfassten Patienten, die mit Picato® 500 Mikrogramm/g während 2 Tagen an Stamm und Extremitäten behandelt wurden. Nur diejenigen Patienten, die am Ende der Phase-III-Studien (Tag 57) eine vollständige Clearance in der Behandlungsfläche erreichten, wurden für die Langzeit-Nachbeobachtung zugelassen. Die Patienten wurden während 12 Monaten alle 3 Monate überprüft (siehe Tabelle 5).

## Risiko der Progression zu einem spinözellulären Karzinom

In den klinischen Aktinischen-Keratose-Studien, die mit Ingenolmebutat durchgeführt wurden, war die Rate der berichteten spinözellulären Karzinome im Behandlungsareal bei Studienende (Tag 57) bei den mit Ingenolmebutat-Gel behandelten Patienten (0,3 %, 3 von 1165 Patienten) vergleichbar mit der von Vehikel-behandelten Patienten (0,3 %, 2 von 632 Patienten).

In den drei prospektiven Langzeit-Nachbeobachtungsstudien über 1 Jahr wurde bei keinem Patienten ein spinözelluläres Karzi-

**Tabelle 5: Wiederauftreten von Aktinische-Keratose-Läsionen**

	<b>Picato® 150 Mikrogramm/g Gel Gesicht und Kopfhaut (n = 108)</b>	<b>Picato® 500 Mikrogramm/g Gel Stamm und Extremitäten (n = 76<sup>c</sup>)</b>
Rekurrenz in 12 Monaten KM Schätzung (95 % KI) <sup>a</sup>	53,9 % (44,6–63,7)	56,0 % (45,1–67,6)
Läsion-basierte Rekurrenz <sup>b</sup> in 12 Monaten Mittelwert (SD)	12,8 % (19,1)	13,2 % (23,0)

<sup>a</sup> Die Rekurrenz ist die Kaplan-Meier (KM) Schätzung am vorgesehenen Studiendatum des Kontrollbesuchs, ausgedrückt als Prozentsatz (95 % KI). Wiederauftreten wurde definiert als jegliche identifizierte Aktinische-Keratose-Läsion in der früheren Behandlungsfläche von Patienten, die eine vollständige Clearance am Tag 57 der vorhergehenden Phase-III-Studie erreicht hatten.

<sup>b</sup> Die Läsion-basierte Rekurrenz für jeden Patienten wurde definiert als Verhältnis der Anzahl Aktinische-Keratose-Läsionen nach 12 Monaten zu der Anzahl Läsionen *bei Beginn* der vorhergehenden Phase-III-Studien.

<sup>c</sup> Von diesen wurden 38 Patienten vorher in einer Vehikel-kontrollierten Phase-III-Studie und 38 Patienten in einer unkontrollierten Phase-III-Studie behandelt.

**Tabelle 6: Vollständige Abheilung im Behandlungsfeld 8 Wochen nach Randomisierung und nach 12 Monaten**

	<b>Feld „recalcitrant“<sup>a</sup></b>		<b>Feld „recurrent“<sup>d</sup></b>	
	<b>Picato® 150 Mikrogramm/g (n = 92)</b>	<b>Vehikel (n = 49)</b>	<b>Picato® 150 Mikrogramm/g (n = 42)</b>	<b>Vehikel (n = 20)</b>
8 Wochen nach Randomisierung	47 % (43) ( $p = 0,001^b$ )	18 % (9)	60 % (25) ( $p = 0,013^b$ )	25 % (5)
Nach 12 Monaten	18 % (17) ( $p = 0,016^b$ )	4 % (2)	31 % (13) ( $p = 0,10^b$ )	15 % (3)

<sup>a</sup> Die vollständige Abheilungsrate ist definiert als Anteil der Patienten mit keinen (null) klinisch sichtbaren Aktinischen-Keratose-Läsion im Bereich der Behandlungsfläche.

<sup>b</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Test von Picato® 150 Mikrogramm/g im Vergleich zum Vehikel adjustiert für die anatomische Lokalisation (Gesicht/Kopfhaut) und Land.

<sup>c</sup> Patienten, deren erster Behandlungszyklus nicht zu einer vollständigen Abheilung aller Aktinischen Keratosen im Behandlungsfeld geführt hatte.

<sup>d</sup> Patienten, deren erster Behandlungszyklus zu einer vollständigen Abheilung aller Aktinischen Keratosen im Behandlungsfeld geführt hatte, die Rekurrenz in Woche 26 oder 44 zeigten.

nom in der Behandlungsfläche gefunden (0 von 184 Patienten, die zuvor mit Ingenolmebutat behandelt wurden).

## Erfahrungen mit mehr als einem Behandlungszyklus

In einer doppelblinden, Vehikel-kontrollierten Studie erhielten 450 Patienten mit je 4–8 Aktinischen Keratosen in einem 25 cm<sup>2</sup> großem Behandlungsfeld im Gesicht oder der Kopfhaut bis zu zwei Behandlungszyklen mit Picato® 150 Mikrogramm/g. Patienten, deren erster Behandlungszyklus nach 8 Wochen nicht zu einer vollständigen Abheilung aller Aktinischen Keratosen im Behandlungsfeld geführt hatte, wurden randomisiert für einen weiteren Behandlungszyklus mit Picato® oder Vehikel. Die Patienten, deren erster Behandlungszyklus bereits zu einer vollständigen Abheilung geführt hatte, wurden nach 26 und 44 Wochen kontrolliert und für den zweiten Behandlungszyklus randomisiert, falls sie erneut Läsionen im Behandlungsfeld zeigten. Bei allen Patienten wurde die Wirksamkeit 8 Wochen nach der Randomisierung beurteilt. Der erste offene Behandlungszyklus ergab eine vollständige Abheilungsrate von

62 % (277/450). Die Ergebnisse des randomisierten und verblindeten zweiten Behandlungszyklus sind in Tabelle 6 dargestellt.

## Aktinische Keratose an Gesicht und Kopfhaut, sequenzielle Anwendung mit Kryotherapie

In einer zweiarmligen Studie wurden 329 erwachsene Patienten mit Aktinischer Keratose an Gesicht und Kopfhaut randomisiert zur Behandlung mit Picato® Gel, 150 Mikrogramm/g oder Vehikel, jeweils 3 Wochen nach Kryotherapie aller sichtbaren Läsionen in der Behandlungsfläche. Die Studie umfasste Patienten mit 4 bis 8 klinisch typischen, sichtbaren, einzelnen, nicht-hypertrophen und nicht-hyperkeratotischen Aktinischen Keratosen innerhalb einer 25 cm<sup>2</sup> großen, zusammenhängenden Behandlungsfläche.

Elf Wochen nach Beginn der Studie, also 8 Wochen nach Picato® Gel oder Vehikel, betrug die vollständige Abheilungsrate 61 % bei den zu Picato® randomisierten Patienten und 49 % bei den zum Vehikel randomisierten Patienten. Nach 12 Monaten lag die vollständige Abheilungsrate in





diesen Gruppen bei 31 % bzw. 19 %. Die prozentuale Reduzierung der Anzahl an Aktinischen Keratosen in der Picato®-Gruppe lag nach 11 Wochen bei 83 % und nach 12 Monaten bei 57 %, wogegen sie in der Vehikel-Gruppe nach 11 Wochen bei 78 % und nach 12 Monaten bei 42 % lag. Die durchschnittliche Anzahl der Aktinischen Keratosen in der Picato®-Gruppe war 5,7 bei Studienbeginn, 0,8 nach 11 Wochen und 0,9 nach 12 Monaten im Gegensatz zu 5,8, 1,0, und 1,2 in der Vehikel-Gruppe zu den selben Zeitpunkten.

Die Sicherheits-Ergebnisse aus dieser Studie waren vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil von Picato® Gel, 150 Mikrogramm/g als Monotherapie.

### **Erfahrungen mit der Behandlung größerer Flächen**

In einer doppelblinden, Vehikel-kontrollierten Studie zur Untersuchung der systemischen Belastung wurde Picato® 500 Mikrogramm/g Gel aus 4 Tuben an 2 aufeinanderfolgenden Tagen auf einer zusammenhängenden Behandlungsfläche von 100 cm<sup>2</sup> aufgetragen. Die Resultate zeigten keine systemische Absorption.

Picato® 500 Mikrogramm/g war bei der Anwendung auf einer zusammenhängenden Behandlungsfläche von 100 cm<sup>2</sup> auf Stamm und Extremitäten gut verträglich.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Picato® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Aktinischen Keratosen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### **Ältere Patienten**

Von den 1.165 Patienten, die im Rahmen der mit Ingenolmebutat-Gel durchgeführten klinischen Studien bei Aktinischen Keratosen mit Picato® behandelt wurden, waren 656 Patienten (56 %) 65 Jahre und älter, davon 241 Patienten (21 %) 75 Jahre und älter. Insgesamt wurden zwischen jüngeren und älteren Patienten keine Unterschiede bei Sicherheit oder Wirksamkeit festgestellt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Beim Menschen wurde das systemische pharmakokinetische Profil von Ingenolmebutat und seinen Metaboliten nicht bestimmt, da die Vollblutspiegel nach topischer Anwendung nicht quantifizierbar waren.

Es konnte keine systemische Absorption im Bereich oder über der unteren Nachweisgrenze (0,1 ng/ml) festgestellt werden, wenn Picato® 500 Mikrogramm/g aus 4 Tuben an 2 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich auf eine Fläche von 100 cm<sup>2</sup> auf dem dorsalen Unterarm von Patienten mit Aktinischen Keratosen aufgetragen wurde.

*In-vitro*-Studienresultate zeigen, dass Ingenolmebutat menschliche Cytochrom-P450-Isoformen weder inhibiert noch induziert.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf konventionellen Studien über Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität zeigen die

nicht-klinischen Daten keine spezielle Gefährdung für den Menschen.

Die nicht-klinischen Sicherheitsstudien zeigen, dass die topische Anwendung von Ingenolmebutat-Gel gut verträglich ist. Im Rahmen der empfohlenen Anwendungsbedingungen sind alle Hautirritationen reversibel und das Risiko einer systemischen Toxizität ist vernachlässigbar.

Bei Ratten war Ingenolmebutat bei i. v. Dosen bis zu 5 Mikrogramm/kg/Tag (30 Mikrogramm/m<sup>2</sup>/Tag) nicht mit fötalen Entwicklungsstörungen assoziiert. Bei Kaninchen gab es keine größeren Auffälligkeiten. Geringe Fehlbildungen oder Varianten in den Föten von behandelten Muttertieren wurden bei einer Dosierung von 1 Mikrogramm/kg/Tag (12 Mikrogramm/m<sup>2</sup>/Tag) beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

2-Propanol  
Hyetellose  
Citronensäure-Monohydrat  
Natriumcitrat  
Benzylalkohol  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).  
Die Tuben müssen nach dem ersten Öffnen entsorgt werden.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Laminierte Einzeldosis-Tuben mit einer Innenbeschichtung aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) und Aluminium als Sperrschicht. Kappen aus HDPE.

Picato® 150 Mikrogramm/g Gel ist erhältlich in Packungen zu 3 Tuben mit je 0,47 g Gel.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/796/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15. November 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

31. Juli 2015

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittelagentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt