



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Picato® 500 Mikrogramm/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Gel enthält 500 Mikrogramm Ingenolmebutat. Jede Tube enthält 235 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 an Stamm und Extremitäten von Erwachsenen

An 2 aufeinanderfolgenden Tagen wird jeweils einmal täglich eine Tube Picato® 500 Mikrogramm/g Gel (enthält 235 Mikrogramm Ingenolmebutat) auf die betroffene Fläche aufgetragen.

Kinder und Jugendliche

Picato® hat bei Kindern und Jugendlichen keine relevante Anwendung.

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 cm² (z. B. 5 cm × 5 cm). Der Inhalt der Tube wird auf eine Behandlungsfläche von 25 cm² 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 cm² 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 Nackens liegt, soll die Dosierstärke für Stamm und Extremitäten angewendet werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, unmittelbar nach dem Auftragen von Picato® ihre Hände mit Wasser und Seife zu waschen. 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 die Behandlungsfläche bei der Nachuntersuchung ein unvollständiges Ansprechen auf die Therapie zeigt, muss Therapie sorgfältig überprüft und überdacht werden.

Es stehen keine klinischen Daten zu mehr als einem Behandlungszyklus von 2 bzw. 3 aufeinanderfolgenden Tagen zur Verfügung.

Es stehen keine klinischen Daten zur Behandlung von mehr als einem Hautabschnitt zur Verfügung.

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 Ab-

schnitt 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 angemessen 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 äußerst gering erachtet, 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, den Körperkontakt des Neugeborenen/Kleinkinds mit der behandelten Fläche während 6 Stunden nach dem Auftragen von Picato® zu vermeiden.

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



Picato® 500 Mikrogramm/g Gel

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 cm²) 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).

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 %

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach dem MedDRA Organklassen-System

System-Organ-Klasse	Häufigkeit	
	Gesicht und Kopfhaut	Stamm und Extremitäten
Infektionen und Infestationen		
Pusteln an der Anwendungsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Infektion an der Anwendungsstelle	Häufig	
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerz	Häufig	
Erkrankungen der Augen		
Augenlidödem	Häufig	
Augenschmerz	Gelegentlich	
Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebe		
Periorbitalödem	Häufig	
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Anwendungsstelle		
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

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

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 bei Aktinischen Keratosen ist noch nicht vollständig bekannt. *In-vivo*- und *In-vitro*-Modelle haben einen dualen Wirkmechanismus für die Effekte von Ingenolmebutat aufgezeigt: 1) Direkte lokale Zytotoxizität und 2) Förderung einer Entzündungsreak-

tion, die 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, angewendet an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, wurde in zwei doppelblinden, vehikel-kontrollierten klinischen Studien bei 547 erwachsenen Patienten untersucht. Entsprechend wurde die Wirksamkeit und



Picato® 500 Mikrogramm/g Gel

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 Nachbeobachtungs-Phase 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 innerhalb einer zusammenhängenden Behandlungsfläche von 25 cm². 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.

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 Clearance-raten in der mit Ingenolmebutat behandelten Gruppe höher als in der Vehikel-Gruppe (siehe Tabellen 3 und 4).

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

Tabelle 2: Anteil der Patienten mit vollständiger und partieller Clearance und prozentuale (%) Reduktion

	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 ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %
Partielle Clearance ^b (≥75%)	63,9 % ^d	7,4 %	49,1 % ^d	6,9 %
Mediane % Reduktion ^c	83 %	0 %	75 %	0 %

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

^b 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.

^c Mediane prozentuale (%) Reduktion von Aktinische-Keratose-Läsionen im Vergleich zu Baseline.

^d $p < 0,001$; 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 ^a	7/16 44 % (20 – 70 %)	2/16 13 % (2 – 38 %)	8/16 50 % (25 – 75 %)	2/16 13 % (2 – 38 %)

^a Andere beinhaltet Schulter, Rücken, Bein.

das Wiederauftreten von Aktinische-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 auf Seite 4).

Risiko der Progression zu einem spinzellulären Karzinom

In den klinischen Aktinische-Keratose-Studien, die mit Ingenolmebutat durchgeführt wurden, war die Rate der berichteten spinzellulären 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



Picato® 500 Mikrogramm/g Gel

Tabelle 5: Wiederauftreten von Aktinische-Keratose-Läsionen

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

^a 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.

^b 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.

^c Von diesen wurden 38 Patienten vorher in einer vehikel-kontrollierten Phase-III-Studie und 38 Patienten in einer unkontrollierten Phase-III-Studie behandelt.

keinem Patienten ein spinozelluläres Karzinom in der Behandlungsfläche gefunden (0 von 184 Patienten, die zuvor mit Ingenolmebutat behandelt wurden).

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 cm² aufgetragen. Die Resultate zeigten keine systemische Absorption.

Picato® 500 Mikrogramm/g war bei der Anwendung auf einer zusammenhängenden Behandlungsfläche von 100 cm² 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 cm² 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/m²/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/m²/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® 500 Mikrogramm/g Gel ist erhältlich in Packungen zu 2 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
 Örtlicher Vertreter:
 LEO Pharma GmbH
 Frankfurter Straße 233 A3
 63263 Neu-Isenburg
 Telefon: 06102-201-0
 Telefax: 06102-201-200

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/796/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin