

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ 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.

Der optimale therapeutische Effekt kann etwa 8 Wochen nach der Behandlung beurteilt werden.

Eine Wiederholung der Behandlung mit Picato kann durchgeführt werden, wenn ein unvollständiges Ansprechen bei einer Nachuntersuchung nach 8 Wochen festgestellt wird oder wenn abgeheilte Läsionen bei dieser Nachuntersuchung zu einem späteren Zeitpunkt wiederkehren.

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).

Immunsupprimierte Patienten

Klinische Daten über die Behandlung immunsupprimierter Patienten sind nicht verfügbar, aber es werden keine systemischen Risiken erwartet, weil Ingenolmebutat nicht systemisch absorbiert wird.

Art der Anwendung

Der Inhalt einer Tube reicht für eine Behandlungsfläche von 25 cm² (z. B. 5 cm x 5 cm). 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 Picato 150 Mikrogramm/g Gel in der Dosierstärke für Gesicht und Kopfhaut angewendet werden. Wenn mehr als die halbe Behandlungsfläche im unteren Bereich des Nackens liegt, soll Picato 500 Mikrogramm/g Gel in der 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 Picato 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.

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 kann eine Konjunktivitis und Hornhautverätzung hervorrufen. Die Patienten sollen nach dem Auftragen des Gels und nach jedem Kontakt mit der Behandlungsfläche sorgfältig die Hände waschen, um ein versehentliches Übertragen des Gels in die Augen zu vermeiden. Bei einem versehentlichen 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 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.

Keratoakanthom, Basalzellkarzinom, Morbus Bowen, Plattenepithelkarzinom

In einer klinischen Studie nach Erteilung der Zulassung und in Beobachtungen nach Markteinführung wurde über das Auftreten von Keratoakanthomen, Basalzellkarzinomen, Morbus Bowen und Plattenepithelkarzinomen innerhalb des Behandlungsareals Wochen bis Monate nach der Anwendung von Ingenolmebutat-Gel berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Ingenolmebutat sollte bei Patienten mit kutanen Malignomen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten die Patienten darauf hinweisen, auf das Auftreten von Hautveränderungen innerhalb des Behandlungsareals zu achten und bei solchen Veränderungen sofort ärztlichen Rat einzuholen.

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 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, 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 und Beobachtungen nach Markteinführung 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ 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.

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 Immunsystems		
Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem)	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerz	Häufig	
Erkrankungen der Augen*		
Augenlidödem	Häufig	
Periorbitalödem	Häufig	
Konjunktivitis, Hornhautverätzung**	Gelegentlich	Gelegentlich

Augenschmerz	Gelegentlich	
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
Pigmentierungsveränderung an der Anwendungsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Erwärmung an der Anwendungsstelle		Gelegentlich
Narbenbildung an der Anwendungsstelle	Selten	Selten

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

** : Versehentlicher Augenkontakt: Nach Markteinführung gingen Berichte über Konjunktivitis und Hornhautverätzung in Verbindung mit versehentlichem Augenkontakt ein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 zur Vermeidung von Augenkontakt)

***: Beinhaltet Brennen im Anwendungsbereich

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 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 bzw. am Rumpf oder an den Extremitäten 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).

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 ^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.

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).

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.				

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-Nachbeobachtungstudien über 1 Jahr durchgeführt, um die nachhaltige Wirksamkeit gegen 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).

	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 <i>bei Beginn</i> 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.		

Risiko der Progression zu einem spinozellulären Karzinom

In den klinischen Aktinische-Keratose-Studien, die mit Ingenolmebutat durchgeführt wurden, war die Rate der berichteten spinozellulären 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 spinozelluläres Karzinom 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 cm² 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.

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

	Feld „recalcitrant“ ^c		Feld „recurrent“ ^d	
	Picato 150 Mikro- gramm/g (n=92)	Vehikel (n=49)	Picato 150 Mikro- gramm/g (n=42)	Vehikel (n=20)
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)

^a Die vollständige Abheilungsrate ist definiert als Anteil der Patienten mit keinen (null) klinisch sichtbaren Aktinische-Keratose-Läsion im Bereich der Behandlungsfläche.

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

^c Patienten, deren erster Behandlungszyklus nicht zu einer vollständigen Abheilung aller Aktinischen Keratosen im Behandlungsfeld geführt hatte.

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

Aktinische Keratose an Gesicht und Kopfhaut, sequenzielle Anwendung mit Kryotherapie

In einer zweiarmigen 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 cm² 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 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.

In einer doppelblinden, Vehikel-kontrollierten Studie an Patienten mit Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten wurde ein Prüfpräparat mit Ingenolmebutat 600 Mikrogramm/g Gel einmal täglich über 2, 3 oder 4 Tage auf eine Behandlungsfläche von 250 cm² aufgetragen. Die Studie schloss eine große Gruppe von Patienten mit schweren aktinischen Schäden ein. Bei 12 der 163 Patienten, die mit dem ingenolmebutathaltigen Prüfpräparat behandelt wurden, traten 16 Hauttumoren innerhalb des Behandlungsareals auf (1x Plattenepithelkarzinom, 1x Morbus Bowen und 14x Keratoakanthom; durch eine zentrale pathologische Begutachtung bestätigt). In der Vehikelgruppe gab es keine Tumoren bei 61 Patienten.

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.

Absorption

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 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 Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irland

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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ 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 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.

Der optimale therapeutische Effekt kann etwa 8 Wochen nach der Behandlung beurteilt werden.

Eine Wiederholung der Behandlung mit Picato kann durchgeführt werden, wenn ein unvollständiges Ansprechen bei einer Nachuntersuchung nach 8 Wochen festgestellt wird oder wenn abgeheilte Läsionen bei dieser Nachuntersuchung zu einem späteren Zeitpunkt wiederkehren.

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).

Immunsupprimierte Patienten

Klinische Daten über die Behandlung immunsupprimierter Patienten sind nicht verfügbar, aber es werden keine systemischen Risiken erwartet, weil Ingenolmebutat nicht systemisch absorbiert wird.

Art der Anwendung

Der Inhalt einer Tube reicht für eine Behandlungsfläche von 25 cm² (z. B. 5 cm x 5 cm). 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 Picato 150 Mikrogramm/g Gel in der Dosierstärke für Gesicht und Kopfhaut angewendet werden. Wenn mehr als die halbe Behandlungsfläche im unteren Bereich des Nackens liegt, soll Picato 500 Mikrogramm/g Gel in der 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 Picato 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.

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 kann eine Konjunktivitis und Hornhautverätzung hervorrufen. Die Patienten sollen nach dem Auftragen des Gels und nach jedem Kontakt mit der Behandlungsfläche sorgfältig die Hände waschen, um ein versehentliches Übertragen des Gels in die Augen zu vermeiden. Bei einem versehentlichen 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 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.

Keratoakanthom, Basalzellkarzinom, Morbus Bowen, Plattenepithelkarzinom

In einer klinischen Studie nach Erteilung der Zulassung und in Beobachtungen nach Markteinführung wurde über das Auftreten von Keratoakanthomen, Basalzellkarzinomen, Morbus Bowen und Plattenepithelkarzinomen innerhalb des Behandlungsareals Wochen bis Monate nach der Anwendung von Ingenolmebutat-Gel berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Ingenolmebutat sollte bei Patienten mit kutanen Malignomen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Angehörige der Gesundheitsberufe sollten die Patienten darauf hinweisen, auf das Auftreten von Hautveränderungen innerhalb des Behandlungsareals zu achten und bei solchen Veränderungen sofort ärztlichen Rat einzuholen.

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 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, 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 und Beobachtungen nach Markteinführung 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ 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.

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 Immunsystems		
Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem)	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerz	Häufig	
Erkrankungen der Augen*		
Augenlidödem	Häufig	
Periorbitalödem	Häufig	
Konjunktivitis, Hornhautverätzung**	Gelegentlich	Gelegentlich
Augenschmerz	Gelegentlich	

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
Pigmentierungsveränderung an der Anwendungsstelle	Gelegentlich	Gelegentlich
Erwärmung an der Anwendungsstelle		Gelegentlich
Narbenbildung an der Anwendungsstelle	Selten	Selten

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

** : Versehentlicher Augenkontakt: Nach Markteinführung gingen Berichte über Konjunktivitis und Hornhautverätzung in Verbindung mit versehentlichem Augenkontakt ein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 zur Vermeidung von Augenkontakt)

***: Beinhaltet Brennen im Anwendungsbereich

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 über

das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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, angewendet an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, 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 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 bzw. am Rumpf oder an den Extremitäten 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).

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 ^a	42,2 % ^d	3,7 %	34,1 % ^d	4,7 %
partielle Clearance ^b ($\geq 75\%$)	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.

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).

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 ($\geq 75\%$)	
	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 ($\geq 75\%$)	
	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.				

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 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).

	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 <i>bei Beginn</i> 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.		

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 keinem Patienten ein spinozelluläres Karzinom 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 cm² 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.

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

	Feld „recalcitrant“ ^c		Feld „recurrent“ ^d	
	Picato 150 Mikro- gramm/g (n=92)	Vehikel (n=49)	Picato 150 Mikro- gramm/g (n=42)	Vehikel (n=20)
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)

^a Die vollständige Abheilungsrate ist definiert als Anteil der Patienten mit keinen (null) klinisch sichtbaren Aktinische-Keratose-Läsion im Bereich der Behandlungsfläche.

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

^c Patienten, deren erster Behandlungszyklus nicht zu einer vollständigen Abheilung aller Aktinischen Keratosen im Behandlungsfeld geführt hatte.

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

Aktinische Keratose an Gesicht und Kopfhaut, sequenzielle Anwendung mit Kryotherapie

In einer zweiarmigen 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 cm² 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 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.

In einer doppelblinden, Vehikel-kontrollierten Studie an Patienten mit Aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten wurde ein Prüfpräparat mit Ingenolmebutat 600 Mikrogramm/g Gel einmal täglich über 2, 3 oder 4 Tage auf eine Behandlungsfläche von 250 cm² aufgetragen. Die Studie schloss eine große Gruppe von Patienten mit schweren aktinischen Schäden ein. Bei 12 der 163 Patienten, die mit dem ingenolmebutathaltigen Prüfpräparat behandelt wurden, traten 16 Hauttumoren innerhalb des Behandlungsareals auf (1x Plattenepithelkarzinom, 1x Morbus Bowen und 14x Keratoakanthom; durch eine zentrale pathologische Begutachtung bestätigt). In der Vehikelgruppe gab es keine Tumoren bei 61 Patienten.

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.

Absorption

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 Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/796/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Inetnetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung: Zur weiteren Untersuchung der Häufigkeit von Hautkrebserkrankungen im Behandlungsbereich, insbesondere des Plattenepithelkarzinoms, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine randomisierte, doppelblinde Studie bei Patienten, die mit Ingenolmebutat im Vergleich zu einer Vehikelkontrolle behandelt wurden, mit mindestens 18 Monaten Nachbeobachtung durchführen und die Ergebnisse einreichen. Die Studie soll auf einem vereinbarten Protokoll basieren.	

Der finale Studienbericht ist vorzulegen:	31. Dezember 2024
<p>Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung: Um die Rate von Hautmalignomen (Plattenepithelkarzinom, Morbus Bowen, Basalzellkarzinom, Keratoakanthom, malignes Melanom) bei Patienten mit aktinischen Keratosen, die mit Ingenolmebutat behandelt wurden, zu untersuchen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Kohortenstudie, in der mit Ingenolmebutat behandelte Patienten verglichen werden mit Patienten, die anderen aktinischen Keratosebehandlungen ausgesetzt waren, durchführen und die Ergebnisse einreichen.</p> <p>Der finale Studienbericht ist vorzulegen:</p>	31. Dezember 2020

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL VON 150 MIKROGRAMM/G GEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Picato 150 Mikrogramm/g Gel
Ingenolmebutat

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

2-Propanol
Hyetellose
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Benzylalkohol
Gereinigtes Wasser

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Gel
3 Tuben

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Anwendung auf der Haut.

Aufdruck auf der Innenseite des Faltschachtel-Deckels:



6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/796/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, <SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Picato 150 mcg/g

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHEL VON 500 MIKROGRAMM/G GEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Picato 500 Mikrogramm/g Gel
Ingenolmebutat

2. WIRKSTOFF(E)

Jedes Gramm Gel enthält 500 Mikrogramm Ingenolmebutat. Jede Tube enthält 235 Mikrogramm Ingenolmebutat in 0,47 g Gel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

2-Propanol
Hyetellose
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Benzylalkohol
Gereinigtes Wasser

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Gel
2 Tuben

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Anwendung auf der Haut.

Aufdruck auf der Innenseite des Faltschachtel-Deckels:



6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/796/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Picato 500 mcg/g

17. INDIVIDUELLES KENNUNGSMERKMAL - 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TUBE 150 MIKROGRAMM/G GEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Picato 150 µg/g Gel
Ingenolmebutat
Anwendung auf der Haut

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG, <SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,47 g

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

TUBE 500 MIKROGRAMM/G GEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Picato 500 µg/g Gel
Ingenolmebutat
Anwendung auf der Haut

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG, <SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,47 g

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Picato 150 Mikrogramm/g Gel Ingenolmebutat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Picato und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Picato beachten?
3. Wie ist Picato anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Picato aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Picato und wofür wird es angewendet?

Picato enthält den Wirkstoff Ingenolmebutat.

Dieses Arzneimittel wird zur lokalen Behandlung (auf der Haut) von Aktinischen Keratosen (auch solare Keratosen genannt) bei Erwachsenen eingesetzt. Aktinische Keratosen zeigen sich durch raue Hautstellen bei Personen, die in ihrem Leben zu viel Sonnenlicht ausgesetzt waren. Picato 150 Mikrogramm/g Gel wird zur Behandlung von betroffenen Hautstellen im Gesicht und auf der Kopfhaut eingesetzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Picato beachten?

Picato darf nicht angewendet werden

- Wenn Sie allergisch gegen Ingenolmebutat oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgeführt in Abschnitt 6).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Picato anwenden.

- Vermeiden Sie, dass Picato in die Augen gelangt. Waschen Sie Ihre Hände sorgfältig, nachdem Sie das Gel aufgetragen haben. Waschen Sie Ihre Hände erneut, wenn Sie zufällig den Bereich, in dem Sie das Gel aufgetragen haben, berührt haben. Achten Sie darauf, kein Gel von der behandelten Fläche in die Augen zu übertragen. Bei einem versehentlichen Kontakt spülen Sie das Gel mit viel Wasser aus und suchen Sie so schnell wie möglich medizinische Hilfe auf.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein. Bei versehentlichem Verschlucken dieses Arzneimittels trinken Sie viel Wasser und suchen Sie medizinische Hilfe auf.
- Stellen Sie sicher, dass Ihre Haut sich von anderen Behandlungen oder chirurgischen Eingriffen erholt hat, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Tragen Sie Picato nicht auf offene Wunden oder vorgeschädigte Haut auf.

- Wenden Sie das Arzneimittel nicht innerlich an, in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen.
- Vermeiden Sie Sonnenlicht so weit wie möglich (einschließlich Höhensonne und Solarium).
- Achten Sie auf neue schuppige rote Flecken, offene Wunden, erhabene oder warzenartige Wucherungen innerhalb der behandelten Fläche. Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, sollten diese auftreten.
- Dieses Arzneimittel ist zur Behandlung einer Hautfläche von 25 cm² über drei Tage bestimmt.
- Tragen Sie nicht mehr Gel auf, als Ihr Arzt Sie angewiesen hat.
- Sie müssen damit rechnen, dass nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel örtliche Hautreaktionen wie Rötung oder Schwellung auftreten (siehe Abschnitt 4). Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls diese örtlichen Hautreaktionen schwerwiegend werden.

Kinder und Jugendliche

Aktinische Keratosen treten bei Kindern nicht auf. Dieses Arzneimittel darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Picato zusammen mit anderen Arzneimitteln

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie andere Arzneimittel verwenden, kürzlich andere Arzneimittel verwendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel zu verwenden.

Wenn Sie bereits früher Picato oder ähnliche Arzneimittel angewendet haben, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie die Behandlung beginnen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder ein Baby bekommen möchten, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Vermeiden Sie die Anwendung von Picato während der Schwangerschaft.

Wenn Sie stillen, vermeiden Sie den Körperkontakt des Babys mit der behandelten Fläche während 6 Stunden nach dem Auftragen des Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel beeinträchtigt nicht die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

3. Wie ist Picato anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Ihnen zwei verschiedene Dosierstärken für zwei verschiedene Bereiche verschrieben wurden, achten Sie darauf, dass Sie die verschriebene Dosierstärke im richtigen Bereich anwenden. Bitte wenden Sie nicht das 500 Mikrogramm/g Gel im Gesicht oder auf der Kopfhaut an, weil dies zu starken Hautreaktionen führen könnte.

- Für die Behandlung von Aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut wenden Sie täglich 1 Tube Picato 150 Mikrogramm/g Gel (enthält 70 Mikrogramm Ingenolmebutat) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen an.

Anwendungshinweise:

- Öffnen Sie jedes Mal, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden, eine neue Tube. Entfernen Sie die Kappe unmittelbar vor der Anwendung.
- Drücken Sie das Gel aus einer Tube auf eine Fingerspitze.
- Tragen Sie den Inhalt einer Tube auf eine Fläche von 25 cm² auf (z. B. 5 cm x 5 cm).
- Massieren Sie das Gel sanft in die Behandlungsfläche ein.
- Lassen Sie die Fläche danach für 15 Minuten trocknen. Vermeiden Sie die Berührung der behandelten Fläche innerhalb von 6 Stunden nach Auftragen des Arzneimittels.
- Waschen Sie sofort nach dem Auftragen des Gels Ihre Hände mit Wasser und Seife, ebenso

zwischen dem Auftragen wenn Ihnen zwei verschiedene Dosierstärken für zwei verschiedene Bereiche verschrieben wurden.

- Tragen Sie dieses Arzneimittel nicht direkt nach dem Duschen oder weniger als 2 Stunden vor dem Zubettgehen auf.
- Waschen Sie die Fläche, auf die Sie das Gel aufgetragen haben, mindestens 6 Stunden nach der Anwendung nicht.
- Berühren Sie die behandelte Fläche innerhalb von 6 Stunden nach dem Auftragen des Gels nicht und lassen Sie sie auch nicht von anderen Personen oder Haustieren berühren.
- Decken Sie die behandelte Fläche nach dem Auftragen nicht mit luft- oder wasserdichtem Verbandsmaterial ab.
- Die volle Wirkung von Picato kann etwa 8 Wochen nach der Behandlung bewertet werden.



Wenn Sie Picato für die Behandlung des Nackens anwenden

Wenn sich mehr als die Hälfte der Behandlungsfläche im oberen Teil des Nackens befindet:

- Wenden Sie Picato 150 Mikrogramm/g Gel (Gesicht und Kopfhaut) an

Wenn sich mehr als die Hälfte der Behandlungsfläche im unteren Teil des Nackens befindet:

- Wenden Sie Picato 500 Mikrogramm/g Gel (Stamm und Extremitäten) an

Wenn Sie eine größere Menge von Picato angewendet haben, als Sie sollten

Waschen Sie den Bereich mit Seife und Wasser. Bitte suchen Sie Ihren Arzt oder Apotheker auf, wenn Sie schwere Hautreaktionen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Picato vergessen haben

Bitte suchen Sie Ihren Arzt oder Apotheker auf, wenn Sie die Anwendung von Picato vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bitte suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn sich nach Anwendung dieses Arzneimittels eine allergische Reaktion einstellt, die mit einer Schwellung des Munds, der Zunge oder des Rachens einhergehen kann. Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf.

Nachdem Sie dieses Arzneimittel verwendet haben, wird sich Ihre Haut wahrscheinlich dort, wo Sie es aufgetragen haben, röten, schälen oder Schorf bilden. Diese Nebenwirkungen treten meistens innerhalb eines Tages nach Auftragen des Arzneimittels auf. Die Nebenwirkungen können sich bis zu einer Woche, nachdem Sie die Anwendung abgeschlossen haben, verschlimmern. Gewöhnlich bessern sie sich innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung.

Es können Infektionen der Behandlungsfläche auftreten (dies wurde als häufige Nebenwirkung bei der Behandlung im Gesicht und auf der Kopfhaut berichtet, die bis zu 1 von 10 Personen betreffen kann).

Schwellungen im Anwendungsbereich sind sehr häufig (mehr als 1 Behandler von 10).
Schwellungen im Anwendungsbereich des Gesichts oder der Kopfhaut können auf den Bereich der Augen übergehen.

Wenn die oben beschriebenen Symptome später als in der ersten Woche nach Abschluss der Behandlung schlimmer werden, oder wenn Ausfluss oder Eiter entstehen, könnten Sie eine Infektion haben und sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker aufsuchen.

Am häufigsten auftretende Nebenwirkungen bei der Behandlung im Gesicht und auf der Kopfhaut:

Sehr häufige Nebenwirkungen an der Anwendungsstelle, die mehr als 1 von 10 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Teile der äußeren Hautschicht können sich ablösen (Erosion)
- Blasen (Bläschen, Pusteln)
- Schälen (Exfoliation)
- Schorfbildung
- Rötung infolge erweiterter kleiner Blutgefäße (Erythem)
- Schmerz (einschließlich Brennen im Anwendungsbereich)

Am häufigsten auftretende Nebenwirkungen bei der Behandlung von Körper und Gliedmaßen:

Sehr häufige Nebenwirkungen an der Anwendungsstelle, die mehr als 1 von 10 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Teile der äußeren Hautschicht können sich ablösen (Erosion)
- Blasen (Bläschen, Pusteln)
- Schälen (Exfoliation)
- Schorfbildung
- Rötung infolge erweiterter kleiner Blutgefäße (Erythem)

Weitere mögliche Nebenwirkungen bei der Behandlung im Gesicht und auf der Kopfhaut:

Häufige Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 10 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Juckreiz (Pruritus)
- Hautreizungen

Weitere Nebenwirkungen:

- Schwellung des Bereiches um die Augen (Periorbital-Ödem)
- Schwellung (Ödem) des Augenlids
- Kopfschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 100 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Kribbeln oder Taubheitsgefühl (Parästhesie)
- offene Wunden (Ulkus)
- Austreten (Sekretion) von Flüssigkeit
- Änderung der Hautfarbe (Pigmentierungsveränderung)

Andere Nebenwirkungen:

- Augenschmerzen
- Verletzung oder Reizung der Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut) nach versehentlichem

Kontakt

Seltene Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 1000 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Narbenbildung

Weitere mögliche Nebenwirkungen bei der Behandlung von Körper und Gliedmaßen:

Häufige Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 10 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Juckreiz (Pruritus)
- Hautreizungen
- Schmerz (einschließlich Brennen im Anwendungsbereich)

Gelegentliche Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 100 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Kribbeln oder Taubheitsgefühl (Parästhesie)
- offene Wunden (Ulkus)
- Änderung der Hautfarbe (Pigmentierungsveränderung)
- Überwärmung

Andere Nebenwirkungen:

- Verletzung oder Reizung der Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut) nach versehentlichem Kontakt.

Seltene Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 1000 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Narbenbildung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Picato aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Tube nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C-8 °C).

Nur zur einmaligen Anwendung. Verwenden Sie eine bereits geöffnete Tube nicht erneut.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Picato enthält

- Der Wirkstoff ist Ingenolmebutat. Jedes Gramm Gel enthält 150 Mikrogramm Ingenolmebutat. Jede Tube enthält 70 Mikrogramm Ingenolmebutat in 0,47 g Gel.
- Die sonstigen Bestandteile sind: 2-Propanol, Hyetellose, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Benzylalkohol und gereinigtes Wasser.

Wie Picato aussieht und Inhalt der Packung

Picato 150 Mikrogramm/g Gel ist klar und farblos. Jede Faltschachtel enthält 3 Tuben mit je 0,47 g.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

LEO Pharma

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.

Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt im überarbeitet.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Picato 500 Mikrogramm/g Gel Ingenolmebutat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Picato und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Picato beachten?
3. Wie ist Picato anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Picato aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Picato und wofür wird es angewendet?

Picato enthält den Wirkstoff Ingenolmebutat.

Dieses Arzneimittel wird zur lokalen Behandlung (auf der Haut) von Aktinischen Keratosen (auch solare Keratosen genannt) bei Erwachsenen eingesetzt. Aktinische Keratosen zeigen sich durch raue Hautstellen bei Personen, die in ihrem Leben zu viel Sonnenlicht ausgesetzt waren. Picato 500 Mikrogramm/g Gel wird zur Behandlung von betroffenen Hautstellen am Körper sowie an den Armen, Händen und Beinen eingesetzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Picato beachten?

Picato darf nicht angewendet werden

- Wenn Sie allergisch gegen Ingenolmebutat oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgeführt in Abschnitt 6).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Picato anwenden.

- Vermeiden Sie, dass Picato in die Augen gelangt. Waschen Sie Ihre Hände sorgfältig, nachdem Sie das Gel aufgetragen haben. Waschen Sie Ihre Hände erneut, wenn Sie zufällig den Bereich, in dem Sie das Gel aufgetragen haben, berührt haben. Achten Sie darauf, kein Gel von der behandelten Fläche in die Augen zu übertragen. Bei einem versehentlichen Kontakt spülen Sie das Gel mit viel Wasser aus und suchen Sie so schnell wie möglich medizinische Hilfe auf.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein. Bei versehentlichem Verschlucken dieses Arzneimittels trinken Sie viel Wasser und suchen Sie medizinische Hilfe auf.
- Stellen Sie sicher, dass Ihre Haut sich von anderen Behandlungen oder chirurgischen Eingriffen erholt hat, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Tragen Sie Picato nicht auf offene Wunden oder vorgeschädigte Haut auf.

- Wenden Sie das Arzneimittel nicht innerlich an, in der Nähe der Augen, in den Nasenlöchern, in der Innenseite der Ohren oder auf den Lippen.
- Vermeiden Sie Sonnenlicht so weit wie möglich (einschließlich Höhensonne und Solarium).
- Achten Sie auf neue schuppige rote Flecken, offene Wunden, erhabene oder warzenartige Wucherungen innerhalb der behandelten Fläche. Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, sollten diese auftreten.
- Dieses Arzneimittel ist zur Behandlung einer Hautfläche von 25 cm² über zwei Tage bestimmt.
- Tragen Sie nicht mehr Gel auf, als Ihr Arzt Sie angewiesen hat.
- Sie müssen damit rechnen, dass nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel örtlichen Hautreaktionen wie Rötung und Schwellung auftreten (siehe Abschnitt 4). Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls diese örtliche Hautreaktionen schwerwiegend werden.

Kinder und Jugendliche

Aktinische Keratosen treten bei Kindern nicht auf. Dieses Arzneimittel darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Picato zusammen mit anderen Arzneimitteln

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mit, wenn Sie andere Arzneimittel verwenden, kürzlich andere Arzneimittel verwendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel zu verwenden.

Wenn Sie bereits früher Picato oder ähnliche Arzneimittel angewendet haben, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie die Behandlung beginnen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder ein Baby bekommen möchten, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Vermeiden Sie die Anwendung von Picato während der Schwangerschaft.

Wenn Sie stillen, vermeiden Sie den Körperkontakt des Babys mit der behandelten Fläche während 6 Stunden nach dem Auftragen des Arzneimittels.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel beeinträchtigt nicht die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

3. Wie ist Picato anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Ihnen zwei verschiedene Dosierstärken für zwei verschiedene Bereiche verschrieben wurden, achten Sie darauf, dass Sie die verschriebene Dosierstärke im richtigen Bereich anwenden. Bitte wenden Sie nicht das 500 Mikrogramm/g Gel im Gesicht oder auf der Kopfhaut an, weil dies zu starken Hautreaktionen führen könnte.

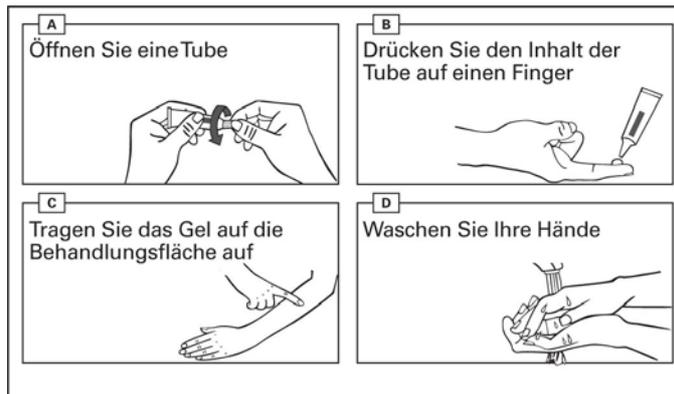
- Für die Behandlung von Aktinischen Keratosen auf Körper, Armen, Händen und Beinen wenden Sie täglich 1 Tube Picato 500 Mikrogramm/g Gel (enthält 235 Mikrogramm Ingenolmebutat) an 2 aufeinanderfolgenden Tagen an.

Anwendungshinweise:

- Öffnen Sie jedes Mal, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden, eine neue Tube. Entfernen Sie die Kappe unmittelbar vor der Anwendung.
- Drücken Sie das Gel aus einer Tube auf eine Fingerspitze.
- Tragen Sie den Inhalt einer Tube auf eine Fläche von 25 cm² auf (z. B. 5 cm x 5 cm).
- Massieren Sie das Gel sanft in die Behandlungsfläche ein.
- Lassen Sie die Fläche danach für 15 Minuten trocknen. Vermeiden Sie die Berührung der behandelten Fläche innerhalb von 6 Stunden nach Auftragen des Arzneimittels.
- Waschen Sie sofort nach dem Auftragen des Gels Ihre Hände mit Wasser und Seife, ebenso

zwischen dem Auftragen wenn Ihnen zwei verschiedene Dosierstärken für zwei verschiedene Bereiche verschrieben wurden. Falls Sie Ihre Hände behandeln, waschen Sie nur die für das Auftragen verwendete Fingerspitze.

- Tragen Sie dieses Arzneimittel nicht direkt nach dem Duschen oder weniger als 2 Stunden vor dem Zubettgehen auf.
- Waschen Sie die Fläche, auf die Sie das Gel aufgetragen haben, mindestens 6 Stunden nach der Anwendung nicht.
- Berühren Sie die behandelte Fläche innerhalb von 6 Stunden nach dem Auftragen des Gels nicht und lassen Sie sie auch nicht von anderen Personen oder Haustieren berühren.
- Decken Sie die behandelte Fläche nach dem Auftragen nicht mit luft- oder wasserdichtem Verbandsmaterial ab.
- Die volle Wirkung von Picato kann etwa 8 Wochen nach der Behandlung bewertet werden.



Wenn Sie Picato für die Behandlung des Nackens anwenden

Wenn sich mehr als die Hälfte der Behandlungsfläche im oberen Teil des Nackens befindet:

- Wenden Sie Picato 150 Mikrogramm/g Gel (Gesicht und Kopfhaut) an

Wenn sich mehr als die Hälfte der Behandlungsfläche im unteren Teil des Nackens befindet:

- Wenden Sie Picato 500 Mikrogramm/g Gel (Stamm und Extremitäten) an

Wenn Sie eine größere Menge von Picato angewendet haben, als Sie sollten

Waschen Sie den Bereich mit Seife und Wasser. Bitte suchen Sie Ihren Arzt oder Apotheker auf, wenn Sie schwere Hautreaktionen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Picato vergessen haben

Bitte suchen Sie Ihren Arzt oder Apotheker auf, wenn Sie die Anwendung von Picato vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bitte suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn sich nach Anwendung dieses Arzneimittels eine allergische Reaktion einstellt, die mit einer Schwellung des Mundes, der Zunge oder des Rachens einhergehen kann. Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf.

Nachdem Sie dieses Arzneimittel verwendet haben, wird sich Ihre Haut wahrscheinlich dort, wo Sie es aufgetragen haben, röten, schälen oder Schorf bilden. Diese Nebenwirkungen treten meistens innerhalb eines Tages nach Auftragen des Arzneimittels auf. Die Nebenwirkungen können sich bis zu einer Woche, nachdem Sie die Anwendung abgeschlossen haben, verschlimmern. Gewöhnlich bessern sie sich innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Behandlung.

Es können Infektionen der Behandlungsfläche auftreten (dies wurde als häufige Nebenwirkung bei der Behandlung im Gesicht und auf der Kopfhaut berichtet, die bis zu 1 von 10 Personen betreffen kann).

Schwellungen im Anwendungsbereich sind sehr häufig (mehr als 1 Behandler von 10).
Schwellungen im Anwendungsbereich des Gesichts oder der Kopfhaut können auf den Bereich der Augen übergehen.

Wenn die oben beschriebenen Symptome später als in der ersten Woche nach Abschluss der Behandlung schlimmer werden, oder wenn Ausfluss oder Eiter entstehen, könnten Sie eine Infektion haben und sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker aufsuchen.

Am häufigsten auftretende Nebenwirkungen bei der Behandlung im Gesicht und auf der Kopfhaut:

Sehr häufige Nebenwirkungen an der Anwendungsstelle, die mehr als 1 von 10 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Teile der äußeren Hautschicht können sich ablösen (Erosion)
- Blasen (Bläschen, Pusteln)
- Schälen (Exfoliation)
- Schorfbildung
- Rötung infolge erweiterter kleiner Blutgefäße (Erythem)
- Schmerz (einschließlich Brennen im Anwendungsbereich)

Am häufigsten auftretende Nebenwirkungen bei der Behandlung von Körper und Gliedmaßen:

Sehr häufige Nebenwirkungen an der Anwendungsstelle, die mehr als 1 von 10 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Teile der äußeren Hautschicht können sich ablösen (Erosion)
- Blasen (Bläschen, Pusteln)
- Schälen (Exfoliation)
- Schorfbildung
- Rötung infolge erweiterter kleiner Blutgefäße (Erythem)

Weitere mögliche Nebenwirkungen bei der Behandlung im Gesicht und auf der Kopfhaut:

Häufige Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 10 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Juckreiz (Pruritus)
- Hautreizungen

Weitere Nebenwirkungen:

- Schwellung des Bereiches um die Augen (Periorbital-Ödem)
- Schwellung (Ödem) des Augenlids
- Kopfschmerzen

Gelegentliche Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 100 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Kribbeln oder Taubheitsgefühl (Parästhesie)
- offene Wunden (Ulkus)
- Austreten (Sekretion) von Flüssigkeit
- Änderung der Hautfarbe (Pigmentierungsveränderung)

Andere Nebenwirkungen:

- Augenschmerzen

- Verletzung oder Reizung der Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut) nach versehentlichem Kontakt.

Seltene Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 1000 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Narbenbildung

Weitere mögliche Nebenwirkungen bei der Behandlung von Körper und Gliedmaßen:

Häufige Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 10 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Juckreiz (Pruritus)
- Hautreizungen
- Schmerz (einschließlich Brennen im Anwendungsbereich)

Gelegentliche Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 100 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Kribbeln oder Taubheitsgefühl (Parästhesie)
- offene Wunden (Ulkus)
- Änderung der Hautfarbe (Pigmentierungsveränderung)
- Überwärmung

Andere Nebenwirkungen:

- Verletzung oder Reizung der Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut) nach versehentlichem Kontakt.

Seltene Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 1000 Personen betreffen:

An der Anwendungsstelle:

- Narbenbildung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Picato aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Tube nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C-8 °C).

Nur zur einmaligen Anwendung. Verwenden Sie eine bereits geöffnete Tube nicht erneut.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Picato enthält

- Der Wirkstoff ist Ingenolmebutat. Jedes Gramm Gel enthält 500 Mikrogramm Ingenolmebutat. Jede Tube enthält 235 Mikrogramm Ingenolmebutat in 0,47 g Gel).
- Die sonstigen Bestandteile sind: 2-Propanol, Hyetellose, Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Benzylalkohol und gereinigtes Wasser.

Wie Picato aussieht und Inhalt der Packung

Picato 500 Mikrogramm/g Gel ist klar und farblos. Jede Faltschachtel enthält 2 Tuben mit je 0,47 g.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

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

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

Portugal

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt im überarbeitet.

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

ANHANG IV

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG
DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Ingenolmebutat zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Unter Berücksichtigung des Behandlungszwecks der aktinischen Keratose, d. h. der Prävention von Hautmalignomen, und der Anzahl der Hauttumorfälle, die in klinischen Studien und nach dem Inverkehrbringen von Ingenolmebutat gemeldet wurden, hat der PRAC ernsthafte Bedenken hinsichtlich der Auswirkungen des Risikos von Hauttumoren auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Picato. Der PRAC ist der Ansicht, dass eine gründliche Überprüfung der Auswirkungen aller verfügbaren Daten über Hautmalignome, einschließlich der Ergebnisse der Studie LP0041-63, auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Picato erforderlich ist. Darüber hinaus sollen die Produktinformationen hinsichtlich der Anwendung von Ingenolmebutat und des Risikos von Hautmalignomen angepasst werden. Der PRAC stimmte auch darin überein, dass ein DHPC erforderlich ist, um dieses Risiko zu minimieren.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ingenolmebutat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der/des Arzneimittel/s, die/das Ingenolmebutat enthalten/enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Arzneimittel nicht länger zugelassen