

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Picato 150 microgrammes/gramme, gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de gel contient 150 microgrammes de mébutate d'ingénol. Chaque tube contient 70 microgrammes de mébutate d'ingénol dans 0,47 g de gel.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel transparent et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Picato est indiqué dans le traitement cutané des kératoses actiniques non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu chez les adultes

Un tube de gel Picato 150 µg/g (contenant 70 µg de mébutate d'ingénol) doit être appliqué une fois par jour sur la zone atteinte pendant 3 jours consécutifs.

L'effet thérapeutique optimal peut être évalué environ 8 semaines après le traitement.

En cas de réponse incomplète observée à une visite de suivi après 8 semaines ou si les lésions qui avaient disparues lors cette visite réapparaissent lors de visites ultérieures, le traitement par Picato peut être répété.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Picato dans la population pédiatrique.

Population âgée

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.1).

Patients immunodéprimés

Des données cliniques issues du traitement de patients immunodéprimés ne sont pas disponibles, mais le mébutate d'ingénol n'étant pas absorbé de façon systémique, des risques systémiques ne sont pas attendus.

Mode d'administration

Le contenu d'un tube couvre une zone à traiter de 25 cm² (par exemple 5 cm x 5 cm). Le tube est à usage unique et doit être jeté après l'utilisation (voir rubrique 6.6).

Presser le gel hors du tube sur le bout du doigt et étaler de façon uniforme sur toute la zone à traiter, laisser sécher pendant 15 minutes. Le contenu d'un tube doit être utilisé pour une zone à traiter de 25 cm².

A usage unique.

Pour le traitement du cou :

Si plus de la moitié de la zone à traiter est localisée dans la partie supérieure du cou, le gel Picato 150 µg/g devra être utilisé à la posologie destinée au visage et au cuir chevelu. Si plus de la moitié de la zone à traiter est localisée dans la partie inférieure du cou, le gel Picato 500 µg/g devra être utilisé à la posologie destinée au tronc et aux extrémités.

Si une zone sur le visage ou le cuir chevelu et une autre zone sur le tronc ou les extrémités sont à traiter simultanément, alors les patients doivent en être avertis afin de s'assurer qu'ils utilisent les dosages appropriés. Il faut veiller à ne pas appliquer le gel Picato 500 µg/g sur le visage ou le cuir chevelu car cela pourrait entraîner une incidence plus importante des réponses cutanées locales.

Il sera expliqué au patient de se laver les mains avec du savon et de l'eau, immédiatement après avoir appliqué Picato et entre deux applications topiques, si deux zones différentes nécessitent des dosages différents. Si les mains sont à traiter, seul le bout du doigt qui est utilisé pour appliquer le gel doit être lavé.

Tout lavage et contact physique avec la zone traitée doivent être évités pendant une période de 6 heures après l'application de Picato. Après cette période, la zone de traitement pourra être lavée en utilisant un savon doux et de l'eau.

Picato ne doit pas être appliqué immédiatement après une douche ou moins de 2 heures avant de se coucher.

La zone traitée ne doit pas être recouverte par des pansements occlusifs après l'application de Picato.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Exposition des yeux

Tout contact avec les yeux peut causer une conjonctivite chimique et des brûlures cornéennes. Les patients doivent se laver soigneusement les mains après l'application du gel et après tout contact avec la zone traitée, afin d'éviter tout transfert accidentel du gel vers les yeux. En cas d'exposition accidentelle, les yeux doivent être immédiatement rincés à grande eau et le patient doit demander un avis médical dès que possible. Des affections oculaires comme une douleur oculaire, un œdème de la paupière et un œdème périorbital doivent être attendues après une exposition accidentelle de l'œil avec Picato (voir la rubrique 4.8).

Ingestion

Picato ne doit pas être avalé. En cas d'ingestion accidentelle, le patient doit boire une grande quantité d'eau et demander un avis médical.

Général

L'application de Picato n'est pas recommandée tant que la peau n'a pas cicatrisé après un traitement antérieur médicamenteux ou chirurgical. Picato ne doit pas être appliqué sur des blessures ouvertes ou sur une peau lésée où la barrière cutanée est endommagée.

Picato ne devra pas être utilisé près des yeux, à l'intérieur des narines, à l'intérieur des oreilles ou sur les lèvres.

Réactions cutanées locales

Des réactions cutanées locales comme l'érythème, l'écaillement/desquamation et la formation de croûtes sont attendues après l'application cutanée de Picato (voir rubrique 4.8). Les réactions cutanées localisées sont transitoires et apparaissent généralement durant le 1er jour de traitement avec une intensité maximale jusqu'à 1 semaine après la fin du traitement. Les réactions cutanées localisées se résorbent généralement en 2 semaines après le début du traitement de zones situées au niveau du visage et du cuir chevelu et en 4 semaines après le début du traitement de zones sur le tronc et les extrémités. L'effet du traitement ne peut être correctement évalué qu'après la disparition des réactions cutanées locales.

Exposition solaire

Des études ont été menées pour évaluer l'effet des rayonnements UV sur la peau après une application unique ou répétée de mébutate d'ingénol, 100 µg/g. Le mébutate d'ingénol n'a montré aucun potentiel de photo-irritation ou photo-allergique. Cependant, en raison de la nature de cette pathologie, toute exposition excessive au soleil (y compris aux lampes solaires et cabines de bronzage) doit être évitée ou réduite.

Kératoacanthome, carcinome basocellulaire, maladie de Bowen, carcinome épidermoïde cutané

Des cas de kératoacanthomes, carcinome basocellulaire, maladie de Bowen, carcinome épidermoïde cutané apparaissant sur la zone traitée quelques semaines à quelques mois après l'utilisation de gel de mébutate d'ingénol ont été rapportés lors d'un essai clinique (voir rubrique 5.1) et après commercialisation. Le mébutate d'ingénol doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de cancer cutané. Les professionnels de santé doivent informer leurs patients d'être vigilants en cas d'apparition de lésions au niveau de la zone traitée et dans cette éventualité, de contacter immédiatement un médecin.

Gestion des kératoses actiniques

Toute lésion cliniquement atypique pour une kératose actinique ou suspectée de malignité doit être biopsiée pour déterminer le traitement approprié.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les interactions avec des médicaments absorbés par voie systémique sont considérées comme peu probables car Picato n'est pas absorbé par voie systémique.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du mébutate d'ingénol chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité embryo-fœtale mineure (voir rubrique 5.3). Les risques chez l'Homme sous traitement cutané avec du mébutate d'ingénol sont considérés comme improbables car Picato n'est pas absorbé par voie systémique. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Picato durant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu car Picato n'est pas absorbé par voie systémique. La mère qui allaite doit être informée que le contact physique entre son nouveau-né/nourrisson et la zone traitée doit être évité pendant les 6 heures qui suivent l'application de Picato.

Fécondité

Aucune étude de fécondité n'a été réalisée avec le mébutate d'ingénol.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Picato n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réponses cutanées locales incluant l'érythème, l'écaillage/desquamation, les croûtes, le gonflement, les vésicules/pustules et les érosions/ulcérations sur le site d'application du mébutate d'ingénol, voir tableau 1 pour les termes MedDRA.

A la suite de l'application du mébutate d'ingénol, la plupart des patients (>95%) ont présenté une ou plusieurs réponse(s) cutanée(s) locale(s). Des infections au site d'application ont été rapportées lors du traitement du visage et du cuir chevelu.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 reflète l'exposition à Picato 150 µg/g ou 500 µg/g, chez 499 patients atteints de kératoses actiniques traités dans quatre études de phase 3, contrôlées versus véhicule, ayant inclus un total de 1 002 patients, et après commercialisation. Les patients avaient reçu un traitement de champ (zone de 25 cm²), soit avec Picato aux concentrations de 150 µg/g ou 500 µg/g, soit avec le véhicule une fois par jour pendant 3 ou 2 jours consécutifs respectivement.

Le tableau ci-dessous rapporte les effets indésirables selon la classification système-organe MedDRA et la localisation anatomique.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10 000) et non connu (ne peut être évalué avec les données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables par Classe de Système Organe MedDRA		
	Fréquence	
Classe de Systèmes Organes	Visage et cuir chevelu	Tronc et extrémités
Infections et infestations		
Pustules au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Infection au site d'application	Fréquent	
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité (incluant angioedème)	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Fréquent	
Affections oculaires*		
Œdème des paupières	Fréquent	
Œdème périorbitaire	Fréquent	
Conjonctivite chimique, brûlure cornéenne**	Peu fréquent	Peu fréquent
Douleur oculaire	Peu fréquent	
Troubles généraux et anomalies du site d'administration		
Erosion au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Vésicules au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Gonflement au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Exfoliation au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Croûtes au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Erythèmes au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Douleur au site d'application***	Très fréquent	Fréquent
Prurit au site d'application	Fréquent	Fréquent
Irritation au site d'application	Fréquent	Fréquent

Décharge au site d'application	Peu fréquent	
Paresthésies au site d'application	Peu fréquent	Peu fréquent
Ulçère au site d'application	Peu fréquent	Peu fréquent
Modifications de la pigmentation au site d'application	Peu fréquent	Peu fréquent
Chaleur au site d'application		Peu fréquent
Cicatrice au site d'application	Rare	Rare

* : Le gonflement au niveau du site d'application sur le visage ou sur le cuir chevelu peut s'étendre autour de la zone orbitaire

** : Exposition accidentelle des yeux : Des cas de conjunctivite chimique et de brûlure cornéenne en lien avec une exposition accidentelle des yeux ont été rapportés après la commercialisation (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour la prévention de l'exposition des yeux)

*** : Incluant brûlures au site d'application.

Description d'effets indésirables sélectionnés

L'incidence des réactions cutanées locales survenues à une incidence >1% tant sur le « visage/cuir chevelu » que sur le(s) « tronc/extrémités », est respectivement : érythème au site d'application (94% et 92%), exfoliation au site d'application (85% et 90%), croûte au site d'application (80% et 74%), gonflement au site d'application (79% et 64%), vésicules au site d'application (13% et 20%), pustules au site d'application (43% et 23%) et érosion au site d'application (31% et 25%).

Des réactions cutanées locales sévères sont survenues avec une incidence de 29% sur le visage et le cuir chevelu et avec une incidence de 17% sur le tronc et les extrémités. L'incidence des réponses cutanées locales sévères qui sont survenues avec une incidence >1% à la fois sur le « visage/cuir chevelu » et le(s) « tronc/extrémités », sont respectivement : érythème au site d'application (24% et 15%), exfoliation au site d'application (9% et 8%), croûte au site d'application (6% et 4%), gonflement au site d'application (5% et 3%), pustules au site d'application (5% et 1%).

Suivi long terme

Un total de 198 patients en rémission complète à J57 (184 patients traités avec Picato et 14 traités par le véhicule) a été suivi pendant 12 mois supplémentaires. Dans une autre étude, 329 patients qui ont été initialement traités par cryothérapie sur le visage/cuir chevelu ont été randomisés après trois semaines et ont reçu soit Picato 150 µg/g (n=158) soit le véhicule (n=150) pendant 3 jours sur la même zone. 149 patients dans le groupe Picato et 140 dans le groupe véhicule ont été suivis pendant 12 mois. Dans une étude conduite ultérieurement, dans laquelle 450 patients ont été traités initialement par Picato 150 µg/g, 134 patients ont été randomisés pour un deuxième cycle de traitement par Picato 150 µg/g et les patients ont été suivis jusqu'à 12 mois après le premier traitement.

Ces résultats n'ont pas modifié le profil de tolérance de Picato (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage en Picato pourrait aboutir à une incidence accrue de réponses cutanées locales. La gestion du surdosage devra consister en un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques et chimiothérapies pour usage dermatologique, autres chimiothérapies, code ATC : D06BX02

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du mébutate d'ingénol utilisé dans le traitement des kératoses actiniques n'est pas encore complètement élucidé. Les modèles *in vivo* et *in vitro* ont montré un double mécanisme du mébutate d'ingénol : 1) induction d'une mort cellulaire localisée au niveau de la lésion et 2) stimulation d'une réponse inflammatoire caractérisée par une production locale de cytokines et chémokines proinflammatoires et une infiltration de cellules immunocompétentes.

Effets pharmacodynamiques

Les résultats de deux études cliniques sur les effets biologiques du mébutate d'ingénol ont montré que l'administration topique a induit une nécrose épidermique et une réponse inflammatoire profonde tant dans l'épiderme que dans le derme supérieur de la peau traitée. Cette réponse inflammatoire était caractérisée par l'infiltration de cellules T, de neutrophiles et de macrophages. Une nécrose dans le derme a été rarement observée.

Les profils d'expression des gènes des biopsies de peau des zones traitées suggèrent des réponses inflammatoires et une réponse à une blessure, ce qui est compatible avec les évaluations histologiques. L'examen non invasif de la peau traitée par microscopie confocale par réflexion a montré que les modifications cutanées induites par le mébutate d'ingénol étaient réversibles, avec une normalisation presque complète de tous les paramètres mesurés le 57^{ème} jour après le traitement ce qui est aussi conforté par les résultats cliniques et les études chez les animaux.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la tolérance de Picato 150 µg/g, appliqué sur le visage ou le cuir chevelu pendant 3 jours consécutifs ont été étudiées dans deux études cliniques, en double aveugle, contrôlées versus véhicule et qui ont inclus 547 patients adultes. De la même façon, l'efficacité et la tolérance de Picato 500 µg/g, appliqué sur le tronc ou les extrémités pendant 2 jours consécutifs ont été étudiées dans deux études cliniques, en double aveugle, contrôlées versus véhicule et qui ont inclus 458 patients adultes. Les patients ont continué dans les études pendant une période de suivi de 8 semaines durant laquelle ils sont revenus pour un examen clinique et un suivi de tolérance. L'efficacité mesurée par le taux de rémission complète et partielle, ainsi que par le pourcentage médian de réduction des lésions, a été évaluée au 57^{ème} jour (voir tableau 2).

Les patients avaient entre 4 et 8 lésions de kératoses actiniques, typiques sur le plan clinique, visibles, discrètes, non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques, situées sur une zone à traiter contiguë de 25 cm² au niveau du visage, du cuir chevelu, du tronc ou des extrémités. Pour chaque jour de traitement programmé, le gel à l'étude était appliqué sur la totalité de la zone à traiter.

Le taux d'observance a été élevé, avec 98% des patients ayant terminé ces études.

Les patients de l'étude avaient entre 34 et 89 ans (âge moyen 64 ans et 66 respectivement pour les deux concentrations) et 94% avaient une peau de type Fitzpatrick I, II ou III.

Au 57^{ème} jour, les patients traités par Picato avaient un taux de rémission complète ou partielle plus élevé que les patients traités par le véhicule (p<0,001). Le pourcentage médian de réduction des lésions de kératose actinique était plus élevé dans le groupe traité par le mébutate d'ingénol que dans le groupe véhicule (voir tableau 2).

Tableau 2 Taux de patients avec une rémission complète et partielle et pourcentage médian (%) de réduction des lésions de kératose actinique

	Visage et cuir chevelu		Tronc et extrémités	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Véhicule (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Véhicule (n=232)
Taux de Rémission Complète ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Taux de Rémission Partielle ^b (≥75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
% Médian de Réduction ^c	83%	0%	75%	0%

^a Taux de rémission complète définie comme la proportion de patients sans aucune (zéro) lésion de kératose actinique visible cliniquement dans la zone traitée.

^b Taux de rémission partielle défini comme le pourcentage de patients chez lesquels 75% ou plus du nombre de lésions de kératose actinique présentes en *début d'étude* ont disparu.

^c Pourcentage (%) médian de réduction des lésions de kératose actinique par rapport à l'état initial.

^d $p < 0,001$ par comparaison au véhicule selon un modèle de régression logistique pour le traitement, l'étude et la localisation anatomique.

Le niveau d'efficacité varie d'une localisation anatomique à une autre. Pour chacune des localisations les taux de rémissions complets et partiels étaient plus élevés dans le groupe traité par le mébutate d'ingénol que dans le groupe véhicule (voir tableaux 3 et 4).

	Rémission complète		Rémission partielle ($\geq 75\%$)	
	Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277)	Véhicule (n=270)	Picato 150 $\mu\text{g/g}$ (n=277)	Véhicule (n=270)
Visage	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 ^d 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Cuir chevelu	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

	Rémission complète		Rémission partielle ($\geq 75\%$)	
	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226)	Véhicule (n=232)	Picato 500 $\mu\text{g/g}$ (n=226)	Véhicule (n=232)
Bras	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Dos de la main	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Torse	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Autre ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^a Autre inclut épaule, dos et jambe.

La tolérance d'un traitement de 3 jours par Picato 150 $\mu\text{g/g}$ et de 2 jours par Picato 500 $\mu\text{g/g}$ était évaluée jusqu'au 57^{ème} jour, la majorité des effets indésirables et les réponses cutanées locales étaient d'intensité légère à modérée et tous se sont résolus sans séquelles.

Des différences statistiquement significatives sur le devenir des patients ont été observées en faveur des patients recevant Picato par comparaison à ceux recevant le véhicule. Une moyenne supérieure des scores de satisfaction globale du patient, indiquant un taux supérieur de satisfaction générale, mesuré par le Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), a été observé dans les groupes mébutate d'ingénol par comparaison aux groupes véhicule ($p < 0,001$).

Efficacité long terme

Trois études observationnelles prospectives de suivi sur 1 an, ont été conduites pour évaluer le maintien de l'efficacité, en étudiant la récurrence des lésions de kératoses actiniques au niveau du champ traité, et la

tolérance chez les patients qui avaient reçu un traitement par Picato. Une étude a inclus des patients traités par Picato 150 µg/g sur le visage et le cuir chevelu durant 3 jours et deux études ont inclus des patients traités par Picato 500 µg/g sur le tronc et les extrémités durant 2 jours. Seuls les patients ayant eu une rémission complète au niveau de la zone traitée à la fin des études de phase 3 (jour 57) étaient éligibles pour le suivi long terme. Les patients ont été suivis tous les 3 mois pendant 12 mois (voir tableau 5).

	Picato 150 µg/g gel Visage et cuir chevelu (n=108)	Picato 500 µg/g gel Tronc et extrémités (n=76^c)
Taux de Récurrence à 12 mois Estimation KM (95% IC) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Taux de Récurrence Basée sur la Lésion ^b à 12 mois Moyenne (écart-type)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
^a Le taux de récurrence est l'estimation de Kaplan-Meier (KM) à la date programmée de la visite de l'étude exprimé en pourcentage (95% IC). La récurrence est définie comme toute lésion de kératose actinique identifiée dans la zone préalablement traitée chez les patients ayant été en rémission complète au jour 57 dans les précédentes études de phase 3. ^b Le taux de récurrence basé sur la lésion pour chaque patient est défini comme le rapport du nombre de lésions de kératose actinique à 12 mois sur le nombre de lésions à l'état initial dans les précédentes études de phase 3. ^c Parmi eux, 38 sujets préalablement traités dans l'étude de phase 3 contrôlée versus véhicule et 38 sujets préalablement traités dans une étude de phase 3 non contrôlée.		

Risque de progression en carcinome spinocellulaire

A la fin de l'étude (jour 57), le taux de carcinome spinocellulaire (CSC) rapporté dans la zone traitée, était comparable chez les patients traités par le gel de mébutate d'ingénol (0,3%, 3 des 1165 patients) et les patients traités par le véhicule (0,3%, 2 des 632 patients) dans les études cliniques sur les kératoses actiniques conduites avec le gel de mébutate d'ingénol.

Un CSC n'a été rapporté dans la zone traitée chez aucun patient (0 des 184 patients préalablement traités par le gel de mébutate d'ingénol) des trois études observationnelles prospectives de suivi long terme sur 1 an.

Expérience avec plus d'un cycle de traitement

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus véhicule, jusqu'à deux cycles de traitement par Picato 150 µg/g ont été appliqués à 450 patients présentant 4 à 8 KA sur une zone de traitement de 25 cm² sur le visage ou le cuir chevelu. Les patients, chez lesquels, après 8 semaines, un premier cycle de traitement n'a pas abouti à une rémission complète de toutes les KA de la zone de traitement, ont été randomisés pour recevoir soit un autre cycle de traitement avec Picato, soit un traitement par le véhicule. Les patients chez lesquels le premier cycle de traitement a abouti à une rémission complète ont été vus aux semaines 26 et 44, et randomisés pour un deuxième cycle de traitement s'ils avaient une récurrence au niveau de la zone traitée (champ). Chez tous les patients, l'évaluation d'efficacité était faite 8 semaines après la randomisation. Le premier cycle de traitement, appliqué en ouvert, a abouti à un taux de rémission complète de 62% (277/450). Les résultats du deuxième cycle de traitement en aveugle sont présentés dans le tableau 6.

	Champ résistant^c		Champ récidivant^d	
	Picato 150 µg/g gel (n= 92)	Véhicule (n=49)	Picato 150 µg/g gel (n=42)	Véhicule (n=20)
8 semaines après la randomisation	47% (43)	18% (9)	60% (25)	25% (5)

	(p=0,001 ^b)		(p=0,013 ^b)	
A 12 mois	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)
^a Taux de rémission complète défini comme la proportion de patients sans aucune (zéro) lésion de kératose actinique cliniquement visible dans la zone traitée. ^b Test de Cochran-Mantel-Haenszel de Picato gel 150 µg/g comparé au véhicule ajusté pour la localisation anatomique (visage/cuir chevelu) et pour le pays. ^c Les patients, chez lesquels un premier cycle de traitement n'a pas abouti à une rémission complète de toutes les KA sur la zone de traitement. ^d Les patients chez lesquels le premier cycle de traitement a abouti à une rémission complète et qui ont présenté une récurrence dans la zone traitée à la semaine 26 ou 44				

Kératoses Actiniques du Visage et du Cuir Chevelu, utilisation séquentielle après cryothérapie

Dans une étude à deux bras, 329 patients adultes avec des KA sur le visage ou le cuir chevelu ont été randomisés pour recevoir soit un traitement avec Picato gel, 150 µg/g soit le véhicule 3 semaines après la cryothérapie de toutes les lésions visibles dans la zone de traitement. L'étude a été menée chez des patients présentant 4 à 8 lésions de KA, typiques sur le plan clinique, visibles, discrètes, non-hypertrophiques et non-hyperkératosiques sur une zone de traitement contiguë de 25 cm².

Onze semaines après l'inclusion, soit 8 semaines après application de Picato gel ou du véhicule, le taux de rémission complète était de 61% chez les patients randomisés pour recevoir Picato gel et de 49% chez les patients randomisés pour recevoir le véhicule. À 12 mois, les taux de rémission complète dans ces groupes étaient respectivement de 31% et de 19%. Le pourcentage de réduction du nombre de KA dans le groupe Picato était de 83% à 11 semaines et de 57% à 12 mois, alors qu'il était de 78% à 11 semaines et de 42% à 12 mois dans le groupe véhicule. Le nombre moyen de KA dans le groupe Picato était de 5,7 à l'inclusion, de 0,8 à la semaine 11 et de 0,9 à 12 mois versus 5,8, 1,0 et 1,2 dans le groupe véhicule aux mêmes moments.

Concernant la tolérance de Picato, les résultats de l'étude étaient comparables avec le profil de tolérance de Picato gel, 150 µg/g utilisé en monothérapie.

Expérience du traitement sur de plus larges zones

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus véhicule pour évaluer son exposition systémique, 4 tubes de Picato 500 µg/g, ont été appliqués sur une zone à traiter contiguë de 100 cm² une fois par jour pendant 2 jours consécutifs.

Les résultats n'ont pas montré d'absorption systémique.

Picato 500 µg/g a été bien toléré lorsqu'il a été appliqué sur une zone à traiter contiguë de 100 cm² sur le tronc et les extrémités.

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus véhicule chez des patients avec des KA sur le tronc et les extrémités, un produit expérimental avec du gel de mébutate d'ingénol à 600 µg/g a été appliqué une fois par jour pendant 2, 3 ou 4 jours sur une surface de peau de 250 cm². L'essai a inclus un grand nombre de patients ayant une peau sévèrement abîmée par le soleil. 12 patients sur 163 traités avec un produit expérimental de mébutate d'ingénol ont rapporté 16 tumeurs cutanées apparues au niveau de la zone traitée (1 carcinome spinocellulaire, 1 maladie de Bowen et 14 kératoacanthomes après une relecture anatomo-pathologique centralisée) comparés à 0/61 dans le groupe véhicule.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Picato dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans les kératoses actiniques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Population âgée

Parmi les 1165 patients traités avec Picato dans les études cliniques sur les kératoses actiniques conduites avec le gel de mébutate d'ingénol, 656 patients (56%) avaient 65 ans ou plus, tandis que 241 patients (21%) avaient 75 ans ou plus. Globalement aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les plus jeunes et les plus âgés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique systémique du mébutate d'ingénol et de ses métabolites n'a pas été défini chez l'homme en raison de l'absence de taux sanguins quantifiables après administration par voie cutanée.

Absorption

Aucune absorption systémique n'a été détectée au niveau ou au-dessus de la limite de détection (0,1 ng/ml) lorsque 4 tubes de Picato 500 µg/g ont été appliqués sur une zone de 100 cm² sur la partie dorsale de l'avant-bras chez des patients atteints de kératoses actiniques une fois par jour pendant 2 jours consécutifs.

Les résultats d'une étude in vitro montrent que le mébutate d'ingénol n'inhibe pas et n'induit pas les isoformes du cytochrome P450 humain.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études non cliniques de sécurité démontrent que l'administration cutanée du gel de mébutate d'ingénol est bien tolérée avec des irritations cutanées réversibles et un risque négligeable de toxicité systémique lorsque le produit est appliqué selon les recommandations d'utilisation.

Chez le rat, le mébutate d'ingénol n'a pas été associé à des effets sur le développement fœtal à des doses jusqu'à 5 µg/kg/jour (30 µg/m²/jour) en IV. Chez le lapin, il n'y a pas eu d'anomalies majeures. Des anomalies fœtales mineures ou des altérations ont été observées chez les fœtus des femelles traitées à la dose de 1 µg/kg/jour (12 µg/m²/jour).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool isopropylique
Hydroxyéthylcellulose
Acide citrique monohydraté
Citrates de sodium
Alcool benzylique
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Les tubes doivent être jetés après la première ouverture.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube laminé unidosé avec une couche interne en Polyéthylène de Haute Densité (PEHD) et une couche externe en aluminium. Bouchons de PEHD.

Picato 150 microgrammes/g gel est disponible dans un étui contenant 3 tubes avec 0,47 g de gel chacun.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/796/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 novembre 2012
Date du dernier renouvellement : 13 juillet 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Picato 500 microgrammes/gramme, gel

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de gel contient 500 microgramme de mébutate d'ingénol. Chaque tube contient 235 microgrammes de mébutate d'ingénol dans 0,47 g de gel.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel transparent et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Picato est indiqué dans le traitement cutané des kératoses actiniques non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Kératoses actiniques du tronc et des extrémités chez les adultes

Un tube de gel Picato 500 µg/g (contenant 235 µg de mébutate d'ingénol) doit être appliqué une fois par jour sur la zone atteinte pendant 2 jours consécutifs.

L'effet thérapeutique optimal peut être évalué environ 8 semaines après le traitement.

En cas de réponse incomplète observée à une visite de suivi après 8 semaines ou si les lésions qui avaient disparues lors cette visite réapparaissent lors de visites ultérieures, le traitement par Picato peut être répété.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Picato dans la population pédiatrique.

Population âgée

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.1).

Patients immunodéprimés

Des données cliniques issues du traitement de patients immunodéprimés ne sont pas disponibles, mais le mébutate d'ingénol n'étant pas absorbé de façon systémique, des risques systémiques ne sont pas attendus.

Mode d'administration

Le contenu d'un tube couvre une zone à traiter de 25 cm² (par exemple 5 cm x 5 cm). Le tube est à usage unique et doit être jeté après l'utilisation (voir rubrique 6.6).

Presser le gel hors du tube sur le bout du doigt et étaler de façon uniforme sur toute la zone à traiter; laisser sécher pendant 15 minutes. Le contenu d'un tube doit être utilisé pour une zone à traiter de 25 cm².

A usage unique.

Pour le traitement du cou :

si plus de la moitié de la zone à traiter est localisée dans la partie supérieure du cou, le gel Picato 150 µg/g devra être utilisé à la posologie destinée au visage et au cuir chevelu. Si plus de la moitié de la zone à traiter est localisée dans la partie inférieure du cou, le gel Picato 500 µg/g devra être utilisé à la posologie destinée au tronc et aux extrémités.

Si une zone sur le visage ou le cuir chevelu et une autre zone sur le tronc ou les extrémités sont à traiter simultanément, alors les patients doivent en être avertis afin de s'assurer qu'ils utilisent les dosages appropriés. Il faut veiller à ne pas appliquer le gel Picato 500 µg/g sur le visage ou le cuir chevelu car cela pourrait entraîner une incidence plus importante des réponses cutanées locales.

Il sera expliqué au patient de se laver les mains avec du savon et de l'eau, immédiatement après avoir appliqué Picato et entre deux applications topiques, si deux zones différentes nécessitent des dosages différents. Si les mains sont à traiter, seul le bout du doigt qui est utilisé pour appliquer le gel doit être lavé.

Tout lavage et contact physique avec la zone traitée doivent être évités pendant une période de 6 heures après l'application de Picato. Après cette période, la zone de traitement pourra être lavée en utilisant un savon doux et de l'eau.

Picato ne doit pas être appliqué immédiatement après une douche ou moins de 2 heures avant de se coucher.

La zone traitée ne doit pas être recouverte par des pansements occlusifs après l'application de Picato.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Exposition des yeux

Tout contact avec les yeux peut causer une conjonctivite chimique et des brûlures cornéennes. Les patients doivent se laver soigneusement les mains après l'application du gel et après tout contact avec la zone traitée, afin d'éviter tout transfert accidentel du gel vers les yeux. En cas d'exposition accidentelle, les yeux doivent être immédiatement rincés à grande eau et le patient doit demander un avis médical dès que possible. Des affections oculaires comme une douleur oculaire, un œdème de la paupière et un œdème périorbital doivent être attendues après une exposition accidentelle de l'œil avec Picato (voir la rubrique 4.8).

Ingestion

Picato ne doit pas être avalé. En cas d'ingestion accidentelle, le patient doit boire une grande quantité d'eau et demander un avis médical.

Général

L'application de Picato n'est pas recommandée tant que la peau n'a pas cicatrisé après un traitement antérieur médicamenteux ou chirurgical. Picato ne doit pas être appliqué sur des blessures ouvertes ou sur une peau lésée où la barrière cutanée est endommagée.

Picato ne devra pas être utilisé près des yeux, à l'intérieur des narines, à l'intérieur des oreilles ou sur les lèvres.

Réactions cutanées locales

Des réactions cutanées locales comme l'érythème, l'écaillement/desquamation et la formation de croûtes sont attendues après l'application cutanée de Picato (voir rubrique 4.8). Les réactions cutanées localisées sont transitoires et apparaissent généralement durant le 1er jour de traitement avec une intensité maximale jusqu'à 1 semaine après la fin du traitement. Les réactions cutanées localisées se résorbent généralement en 2 semaines après le début du traitement de zones situées au niveau du visage et du cuir chevelu et en 4 semaines après le début du traitement de zones sur le tronc et les extrémités. L'effet du traitement ne peut être correctement évalué qu'après la disparition des réactions cutanées locales.

Exposition solaire

Des études ont été menées pour évaluer l'effet des rayonnements UV sur la peau après une application unique ou répétée de mébutate d'ingénol, 100 µg/g. Le mébutate d'ingénol n'a montré aucun potentiel de photo-irritation ou photo-allergique. Cependant, en raison de la nature de cette pathologie, toute exposition excessive au soleil (y compris aux lampes solaires et cabines de bronzage) doit être évitée ou réduite.

Kératoacanthome, carcinome basocellulaire, maladie de Bowen, carcinome épidermoïde cutané

Des cas de kératoacanthomes, carcinome basocellulaire, maladie de Bowen, carcinome épidermoïde cutané apparaissant sur la zone traitée quelques semaines à quelques mois après l'utilisation de gel de mébutate d'ingénol ont été rapportés lors d'un essai clinique (voir rubrique 5.1) et après commercialisation. Le mébutate d'ingénol doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de cancer cutané. Les professionnels de santé doivent informer leurs patients d'être vigilants en cas d'apparition de lésions au niveau de la zone traitée et dans cette éventualité, de contacter immédiatement un médecin.

Gestion des kératoses actiniques

Toute lésion cliniquement atypique pour une kératose actinique ou suspectée de malignité doit être biopsiée pour déterminer le traitement approprié.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les interactions avec des médicaments absorbés par voie systémique sont considérées comme peu probables car Picato n'est pas absorbé par voie systémique.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du mébutate d'ingénol chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité embryo-fœtale mineure (voir rubrique 5.3). Les risques chez l'Homme sous traitement cutané avec du mébutate d'ingénol sont considérés comme improbables car Picato n'est pas absorbé par voie systémique. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Picato durant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu car Picato n'est pas absorbé par voie systémique. La mère qui allaite doit être informée que le contact physique entre son nouveau-né/nourrisson et la zone traitée doit être évité pendant les 6 heures qui suivent l'application de Picato.

Fécondité

Aucune étude de fécondité n'a été réalisée avec le mébutate d'ingénol.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Picato n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réponses cutanées locales incluant l'érythème, l'écaillage/desquamation, les croûtes, le gonflement, les vésicules/pustules et les érosions/ulcérations sur le site d'application du mébutate d'ingénol, voir tableau 1 pour les termes MedDRA.

A la suite de l'application du mébutate d'ingénol, la plupart des patients (>95%) ont présenté une ou plusieurs réponse(s) cutanée(s) locale(s). Des infections au site d'application ont été rapportées lors du traitement du visage et du cuir chevelu.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 reflète l'exposition à Picato, 150 µg/g ou 500 µg/g, chez 499 patients atteints de kératoses actiniques traités dans quatre études de phase 3, contrôlées versus véhicule, ayant inclus un total de 1 002 patients, et après commercialisation. Les patients avaient reçu un traitement de champ (zone de 25 cm²), soit avec Picato aux concentrations de 150 µg/g ou 500 µg/g, soit avec le véhicule une fois par jour pendant 3 ou 2 jours consécutifs respectivement.

Le tableau ci-dessous rapporte les effets indésirables selon la classification système-organe MedDRA et la localisation anatomique.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et non connu (ne peut être évalué avec les données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables par Classe de Système Organe MedDRA		
	Fréquence	
Classe de Systèmes Organes	Visage et cuir chevelu	Tronc et extrémités
Infections et infestations		
Pustules au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Infection au site d'application	Fréquent	
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité (incluant angioedème)	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Fréquent	
Affections oculaires*		
Œdème des paupières	Fréquent	
Œdème périorbitaire	Fréquent	
Conjonctivite chimique, brûlure cornéenne**	Peu fréquent	Peu fréquent
Douleur oculaire	Peu fréquent	
Troubles généraux et anomalies du site d'administration		
Erosion au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Vésicules au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Gonflement au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Exfoliation au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Croûtes au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Erythèmes au site d'application	Très fréquent	Très fréquent
Douleur au site d'application***	Très fréquent	Fréquent
Prurit au site d'application	Fréquent	Fréquent
Irritation au site d'application	Fréquent	Fréquent

Décharge au site d'application	Peu fréquent	
Paresthésies au site d'application	Peu fréquent	Peu fréquent
Ulcère au site d'application	Peu fréquent	Peu fréquent
Modifications de la pigmentation au site d'application	Peu fréquent	Peu fréquent
Chaleur au site d'application		Peu fréquent
Cicatrice au site d'application	Rare	Rare

* : Le gonflement au niveau du site d'application sur le visage ou sur le cuir chevelu peut s'étendre autour de la zone orbitaire

** : Exposition accidentelle des yeux : Des cas de conjonctivite chimique et de brûlure cornéenne en lien avec une exposition accidentelle des yeux ont été rapportés après la commercialisation (voir rubriques 4.2 et 4.4 pour la prévention de l'exposition des yeux)

*** : Incluant brûlures au site d'application.

Description d'effets indésirables sélectionnés

L'incidence des réactions cutanées locales survenues à une incidence >1% tant sur le « visage/cuir chevelu » que sur le(s) « tronc/extrémités », est respectivement : érythème au site d'application (94% et 92%), exfoliation au site d'application (85% et 90%), croûte au site d'application (80% et 74%), gonflement au site d'application (79% et 64%), vésicules au site d'application (13% et 20%), pustules au site d'application (43% et 23%) et érosion au site d'application (31% et 25%).

Des réactions cutanées locales sévères sont survenues avec une incidence de 29% sur le visage et le cuir chevelu et avec une incidence de 17% sur le tronc et les extrémités. L'incidence des réponses cutanées locales sévères qui sont survenues avec une incidence >1% à la fois sur le « visage/cuir chevelu » et le(s) « tronc/extrémités », sont respectivement : érythème au site d'application (24% et 15%), exfoliation au site d'application (9% et 8%), croûte au site d'application (6% et 4%), gonflement au site d'application (5% et 3%), pustules au site d'application (5% et 1%).

Suivi long terme

Un total de 198 patients en rémission complète à J57 (184 patients traités avec Picato et 14 traités par le véhicule) a été suivi pendant 12 mois supplémentaires. Dans une autre étude, 329 patients qui ont été initialement traités par cryothérapie sur le visage/cuir chevelu ont été randomisés après trois semaines et ont reçu soit Picato 150 µg/g (n=158) soit le véhicule (n=150) pendant 3 jours sur la même zone. 149 patients dans le groupe Picato et 140 dans le groupe véhicule ont été suivis pendant 12 mois. Dans une étude conduite ultérieurement, dans laquelle 450 patients ont été traités initialement par Picato 150 µg/g, 134 patients ont été randomisés pour un deuxième cycle de traitement par Picato 150 µg/g et les patients ont été suivis jusqu'à 12 mois après le premier traitement.

Ces résultats n'ont pas modifié le profil de tolérance de Picato (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage en Picato pourrait aboutir à une incidence accrue de réponses cutanées locales. La gestion du surdosage devra consister en un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques et chimiothérapies pour usage dermatologique, autres chimiothérapies, code ATC : D06BX02

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du mébutate d'ingénol utilisé dans le traitement des kératoses actiniques n'est pas encore complètement élucidé. Les modèles *in vivo* et *in vitro* ont montré un double mécanisme du mébutate d'ingénol : 1) induction d'une mort cellulaire localisée au niveau de la lésion et 2) stimulation d'une réponse inflammatoire caractérisée par une production locale de cytokines et de chémokines proinflammatoires une infiltration de cellules immunocompétentes.

Effets pharmacodynamiques

Les résultats de deux études cliniques sur les effets biologiques du mébutate d'ingénol ont montré que l'administration topique a induit une nécrose épidermique et une réponse inflammatoire profonde tant dans l'épiderme que dans le derme supérieur de la peau traitée. Cette réponse inflammatoire était caractérisée par l'infiltration de cellules T, de neutrophiles et de macrophages. Une nécrose dans le derme a été rarement observée.

Les profils d'expression des gènes des biopsies de peau des zones traitées suggèrent des réponses inflammatoires et une réponse à une blessure, ce qui est compatible avec les évaluations histologiques. L'examen non invasif de la peau traitée par microscopie confocale par réflexion a montré que les modifications cutanées induites par le mébutate d'ingénol étaient réversibles, avec une normalisation presque complète de tous les paramètres mesurés le 57^{ème} jour après le traitement ce qui est aussi conforté par les résultats cliniques et les études chez les animaux.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la tolérance de Picato 150 µg/g, appliqué sur le visage ou le cuir chevelu pendant 3 jours consécutifs ont été étudiées dans deux études cliniques, en double aveugle, contrôlées versus véhicule et qui ont inclus 547 patients adultes. De la même façon, l'efficacité et la tolérance de Picato 500 µg/g, appliqué sur le tronc ou les extrémités pendant 2 jours consécutifs ont été étudiées dans deux études cliniques, en double aveugle, contrôlées versus véhicule et qui ont inclus 458 patients adultes. Les patients ont continué dans les études pendant une période de suivi de 8 semaines durant laquelle ils sont revenus pour un examen clinique et un suivi de tolérance. L'efficacité mesurée par le taux de rémission complète et partielle, ainsi que par le pourcentage médian de réduction des lésions, a été évaluée au 57^{ème} jour (voir tableau 2).

Les patients avaient entre 4 et 8 lésions de kératoses actiniques, typiques sur le plan clinique, visibles, discrètes, non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques, situées sur une zone à traiter contiguë de 25 cm² au niveau du visage, du cuir chevelu, du tronc ou des extrémités. Pour chaque jour de traitement programmé, le gel à l'étude était appliqué sur la totalité de la zone à traiter.

Le taux d'observance a été élevé, avec 98% des patients ayant terminé ces études.

Les patients de l'étude avaient entre 34 et 89 ans (âge moyen 64 ans et 66 respectivement pour les deux concentrations) et 94% avaient une peau de type Fitzpatrick I, II ou III.

Au 57^{ème} jour, les patients traités par Picato avaient un taux de rémission complète ou partielle plus élevé que les patients traités par le véhicule (p<0,001). Le pourcentage médian de réduction des lésions de kératose actinique était plus élevé dans le groupe traité par le mébutate d'ingénol que dans le groupe véhicule (voir tableau 2).

Tableau 2 Taux de patients avec une rémission complète et partielle et pourcentage médian (%) de réduction des lésions de kératose actinique

	Visage et cuir chevelu		Tronc et extrémités	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Véhicule (n=270)	Picato 500 µg/g (n=226)	Véhicule (n=232)
Taux de Rémission Complète ^a	42,2% ^d	3,7%	34,1% ^d	4,7%
Taux de Rémission Partielle ^b (≥75%)	63,9% ^d	7,4%	49,1% ^d	6,9%
% Médian de Réduction ^c	83%	0%	75%	0%

^a Taux de rémission complète définie comme la proportion de patients sans aucune (zéro) lésion de kératose actinique visible cliniquement dans la zone traitée.
^b Taux de rémission partielle défini comme le pourcentage de patients chez lesquels 75% ou plus du nombre de lésions de kératose actinique présentes en *début d'étude* ont disparu.
^c Pourcentage (%) médian de réduction des lésions de kératose actinique par rapport à l'état initial.
^d p<0,001 par comparaison au véhicule selon un modèle de régression logistique pour le traitement, l'étude et la localisation anatomique.

Le niveau d'efficacité varie d'une localisation anatomique à une autre. Pour chacune des localisations les taux de rémissions complets et partiels étaient plus élevés dans le groupe traité par le mébutate d'ingénol que dans le groupe véhicule (voir tableaux 3 et 4).

	Rémission complète		Rémission partielle (≥ 75%)	
	Picato 150 µg/g (n=277)	Véhicule (n=270)	Picato 150 µg/g (n=277)	Véhicule (n=270)
Visage	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Cuir chevelu	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

	Rémission complète		Rémission partielle (≥75%)	
	Picato 500 µg/g (n=226)	Véhicule (n=232)	Picato 500 µg/g (n=226)	Véhicule (n=232)
Bras	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Dos de la main	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Torse	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)
Autre ^a	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)

^aAutre inclut épaule, dos et jambe.

La tolérance d'un traitement de 3 jours par Picato 150 µg/g et de 2 jours par Picato 500 µg/g était évaluée jusqu'au 57^{ème} jour, la majorité des effets indésirables et les réponses cutanées locales rapportés étaient d'intensité légère à modérée et tous se sont résolus sans séquelles.

Des différences statistiquement significatives sur le devenir des patients ont été observées en faveur des patients recevant Picato par comparaison à ceux recevant le véhicule. Une moyenne supérieure des scores de satisfaction globale du patient, indiquant un taux supérieur de satisfaction générale, mesuré par le Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), a été observé dans les groupes mébutate d'ingénol par comparaison aux groupes véhicule (p<0,001).

Efficacité long terme

Trois études observationnelles prospectives de suivi long terme sur 1 an, ont été conduites pour évaluer le maintien de l'efficacité, en étudiant la récurrence des lésions de kératoses actiniques au niveau du champ traité, et la tolérance chez les patients qui avaient reçu un traitement par Picato. Une étude a

inclus des patients traités par Picato 150 µg/g sur le visage et le cuir chevelu durant 3 jours et deux études ont inclus des patients traités par Picato 500 µg/g sur le tronc et les extrémités durant 2 jours. Seuls les patients ayant eu une rémission complète au niveau de la zone traitée à la fin des études de phase 3 (jour 57) étaient éligibles pour le suivi long terme. Les patients ont été suivis tous les 3 mois pendant 12 mois (voir tableau 5).

Tableau 5 Taux de récurrence des lésions de kératose actinique		
	Picato 150 µg/g gel Visage et cuir chevelu (n=108)	Picato 500 µg/g gel Tronc et extrémités (n=76^c)
Taux de Récurrence à 12 mois Estimation KM (95% IC) ^a	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Taux de Récurrence Basée sur la Lésion ^b à 12 mois Moyenne (écart-type)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)
^a Le taux de récurrence est l'estimation de Kaplan-Meier (KM) à la date programmée de la visite de l'étude exprimé en pourcentage (95% IC). La récurrence est définie comme toute lésion de kératose actinique identifiée dans la zone préalablement traitée chez les patients ayant été en rémission complète au jour 57 dans les précédentes études de phase 3. ^b Le taux de récurrence basé sur la lésion pour chaque patient est défini comme le rapport du nombre de lésions de kératose actinique à 12 mois sur le nombre de lésions à l'état initial dans les précédentes études de phase 3. ^c Parmi eux, 38 sujets préalablement traités dans l'étude de phase 3 contrôlée versus véhicule et 38 sujets préalablement traités dans une étude de phase 3 non contrôlée.		

Risque de progression en carcinome spinocellulaire

A la fin de l'étude (jour 57), le taux de carcinome spinocellulaire (CSC) rapporté dans la zone traitée, était comparable chez les patients traités par le gel de mébutate d'ingénol (0,3%, 3 des 1165 patients) et les patients traités par le véhicule (0,3%, 2 des 632 patients) dans les études cliniques sur les kératoses actiniques conduites avec le gel de mébutate d'ingénol.

Un CSC n'a été rapporté dans la zone traitée chez aucun patient (0 des 184 patients préalablement traités par le gel de mébutate d'ingénol) des trois études observationnelles prospectives de suivi long terme sur 1 an.

Expérience avec plus d'un cycle de traitement

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus véhicule, jusqu'à deux cycles de traitement par Picato 150 µg/g ont été appliqués à 450 patients présentant 4 à 8 KA sur une zone de traitement de 25 cm² sur le visage ou le cuir chevelu. Les patients, chez lesquels, après 8 semaines, un premier cycle de traitement n'a pas abouti à une rémission complète de toutes les KA de la zone de traitement, ont été randomisés pour recevoir soit un autre cycle de traitement avec Picato, soit un traitement par le véhicule. Les patients chez lesquels le premier cycle de traitement a abouti à une rémission complète ont été vus aux semaines 26 et 44, et randomisés pour un deuxième cycle de traitement s'ils avaient une récurrence au niveau de la zone traitée (champ). Chez tous les patients, l'évaluation d'efficacité était faite 8 semaines après la randomisation. Le premier cycle de traitement, appliqué en ouvert, a abouti à un taux de rémission complète de 62% (277/450). Les résultats du deuxième cycle de traitement en aveugle sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 Rémission complète^a au niveau du champ 8 semaines après la randomisation et à 12 mois				
	Champ résistant^c		Champ récidivant^d	
	Picato 150 µg/g gel (n= 92)	Véhicule (n=49)	Picato 150 µg/g gel (n=42)	Véhicule (n=20)
8 semaines après la randomisation	47% (43)	18% (9)	60% (25)	25% (5)

	(p=0,001 ^b)		(p=0,013 ^b)	
A 12 mois	18% (17) (p=0,016 ^b)	4% (2)	31% (13) (p=0,10 ^b)	15% (3)
^a Taux de rémission complète défini comme la proportion de patients sans aucune (zéro) lésion de kératose actinique cliniquement visible dans la zone traitée. ^b Test de Cochran-Mantel-Haenszel de Picato gel 150 µg/g comparé au véhicule ajusté pour la localisation anatomique (visage/cuir chevelu) et pour le pays. ^c Les patients, chez lesquels un premier cycle de traitement n'a pas abouti à une rémission complète de toutes les KA sur la zone de traitement. ^d Les patients chez lesquels le premier cycle de traitement a abouti à une rémission complète et qui ont présenté une récurrence dans la zone traitée à la semaine 26 ou 44				

Kératoses Actiniques du Visage et du Cuir Chevelu, utilisation séquentielle après cryothérapie

Dans une étude à deux bras, 329 patients adultes avec des KA sur le visage ou le cuir chevelu ont été randomisés pour recevoir soit un traitement avec Picato gel, 150 µg/g soit le véhicule 3 semaines après la cryothérapie de toutes les lésions visibles dans la zone de traitement. L'étude a été menée chez des patients présentant 4 à 8 lésions de KA, typiques sur le plan clinique, visibles, discrètes, non-hypertrophiques et non-hyperkératosiques sur une zone de traitement contiguë de 25 cm².

Onze semaines après l'inclusion, soit 8 semaines après l'application de Picato gel ou du véhicule, le taux de rémission complète était de 61% chez les patients randomisés pour recevoir Picato gel et de 49% chez les patients randomisés pour recevoir le véhicule. À 12 mois, les taux de rémission complète dans ces groupes étaient respectivement de 31% et de 19%. Le pourcentage de réduction du nombre de KA dans le groupe Picato était de 83% à 11 semaines et de 57% à 12 mois, alors qu'il était de 78% à 11 semaines et de 42% à 12 mois dans le groupe véhicule. Le nombre moyen de KA dans le groupe Picato était de 5,7 à l'inclusion, de 0,8 à la semaine 11 et de 0,9 à 12 mois versus 5,8, 1,0 et 1,2 dans le groupe véhicule aux mêmes moments.

Concernant la tolérance de Picato, les résultats de l'étude étaient comparables avec le profil de tolérance de Picato gel, 150 µg/g utilisé en monothérapie.

Expérience du traitement sur de plus larges zones

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus véhicule pour évaluer son exposition systémique, 4 tubes de Picato 500 µg/g, ont été appliqués sur une zone à traiter contiguë de 100 cm² une fois par jour pendant 2 jours consécutifs.

Les résultats n'ont pas montré d'absorption systémique.

Picato 500 µg/g a été bien toléré lorsqu'il a été appliqué sur une zone à traiter contiguë de 100 cm² sur le tronc et les extrémités.

Dans une étude en double aveugle, contrôlée versus véhicule chez des patients avec des KA sur le tronc et les extrémités, un produit expérimental avec du gel de mébutate d'ingénol à 600 µg/g a été appliqué une fois par jour pendant 2, 3 ou 4 jours sur une surface de peau de 250 cm². L'essai a inclus un grand nombre de patients ayant une peau sévèrement abîmée par le soleil. 12 patients sur 163 traités avec un produit expérimental de mébutate d'ingénol ont rapporté 16 tumeurs cutanées apparues au niveau de la zone traitée (1 carcinome spinocellulaire, 1 maladie de Bowen et 14 kératoacanthomes après une relecture anatomo-pathologique centralisée) comparés à 0/61 dans le groupe véhicule.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Picato dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans les kératoses actiniques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Population âgée

Parmi les 1165 patients traités avec Picato dans les études cliniques sur les kératoses actiniques conduites avec le gel de mébutate d'ingénol, 656 patients (56%) avaient 65 ans ou plus, tandis que 241 patients (21%) avaient 75 ans ou plus. Globalement aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a

été observée entre les plus jeunes et les plus âgés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique systémique du mébutate d'ingénol et de ses métabolites n'a pas été défini chez l'homme en raison de l'absence de taux sanguins quantifiables après administration par voie cutanée.

Absorption

Aucune absorption systémique n'a été détectée au niveau ou au-dessus de la limite de détection (0,1 ng/ml) lorsque 4 tubes de Picato 500 µg/g ont été appliqués sur une zone de 100 cm² sur la partie dorsale de l'avant-bras chez des patients atteints de kératoses actiniques une fois par jour pendant 2 jours consécutifs.

Les résultats d'une étude in vitro montrent que le mébutate d'ingénol n'inhibe pas et n'induit pas les isoformes du cytochrome P450 humain.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études non cliniques de sécurité démontrent que l'administration cutanée du gel de mébutate d'ingénol est bien tolérée avec des irritations cutanées réversibles et un risque négligeable de toxicité systémique lorsque le produit est appliqué selon les recommandations d'utilisation.

Chez le rat, le mébutate d'ingénol n'a pas été associé à des effets sur le développement fœtal à des doses jusqu'à 5 µg/kg/jour (30 µg/m²/jour) en IV. Chez le lapin, il n'y a pas eu d'anomalies majeures. Des anomalies fœtales mineures ou des altérations ont été observées chez les fœtus des femelles traitées à la dose de 1 µg/kg/jour (12 µg/m²/jour).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool isopropylique
Hydroxyéthylcellulose
Acide citrique monohydraté
Citrates de sodium
Alcool benzylique
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Les tubes doivent être jetés après la première ouverture.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube laminé unidosé avec une couche interne en Polyéthylène de Haute Densité (PEHD) et une couche externe en aluminium. Bouchons de PEHD.

Picato 500 microgrammes/g gel est disponible dans un étui contenant 2 tubes avec 0,47 g de gel chacun.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/796/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 novembre 2012

Date du dernier renouvellement : 13 juillet 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation: Afin de poursuivre l'investigation de l'incidence du traitement des tumeurs malignes de la peau, en particuliers des carcinomes spinocellulaires, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit conduire et soumettre les résultats d'un essai randomisé en double aveugle chez des patients traités avec du mébutate d'ingénol comparé avec le véhicule témoin, durant au moins 18 mois de suivi. L'étude devra être basée sur un protocole convenu. Le rapport final d'étude devra être soumis	31 Décembre 2024
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle: Dans le but d'investiguer sur le taux de tumeurs malignes de la peau (carcinome	

spinocellulaire, maladie de Bowen, carcinome basocellulaire, kératoacanthome, mélanome malin) chez des patients atteints de kératoses actiniques et traités avec du mébutate d'ingénol, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit conduire et soumettre les résultats d'une étude de cohorte comparant des patients traités avec du mébutate d'ingénol avec des patients exposés à d'autres traitements contre les kératoses actiniques

Le rapport final d'étude devra être soumis :

31 Décembre 2020

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON du 150 microgrammes/g GEL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Picato 150 microgrammes/g, gel
mébutate d'ingénol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gramme de gel contient 150 microgrammes de mébutate d'ingénol. Chaque tube contient 70 microgrammes de mébutate d'ingénol dans 0,47 g de gel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Alcool isopropylique
Hydroxyéthylcellulose
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium
Alcool benzylique
Eau purifiée

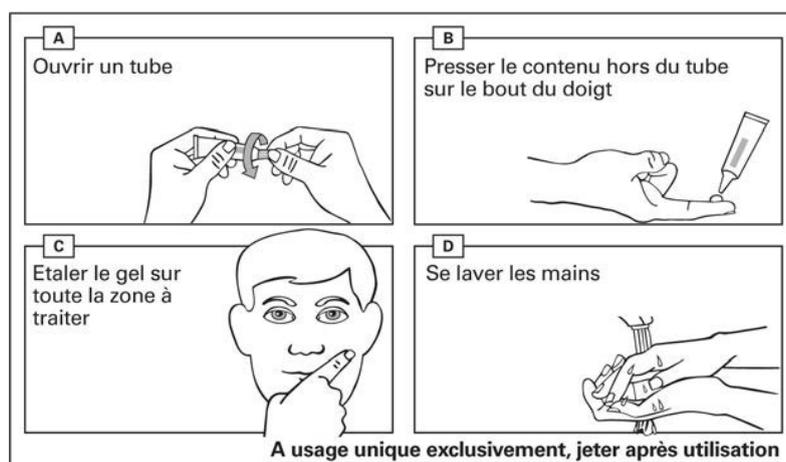
4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gel
3 tubes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A usage unique exclusivement
Lire la notice avant utilisation.
Voie cutanée

Imprimer sur l'intérieur du couvercle du carton :



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/796/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Picato 150 mcg/g

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}

SN {numéro}

NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON du 500 microgrammes/g GEL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Picato 500 microgrammes/g, gel
mébutate d'ingénol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gramme de gel contient 150 microgrammes de mébutate d'ingénol. Chaque tube contient 235 microgrammes de mébutate d'ingénol dans 0,47 g de gel.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Alcool isopropylique
Hydroxyéthylcellulose
Acide citrique monohydraté
Citrates de sodium
Alcool benzylique
Eau purifiée

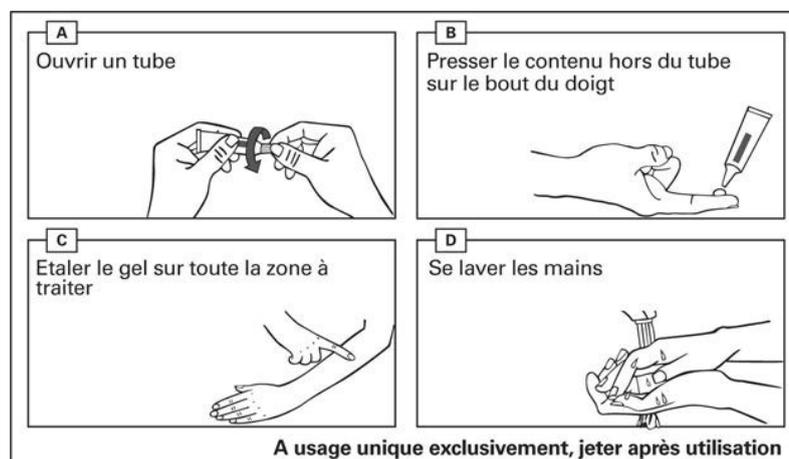
4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

gel
2 tubes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A usage unique exclusivement
Lire la notice avant utilisation.
Voie cutanée

Imprimer sur l'intérieur du couvercle du carton :



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/796/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Picato 500 mcg/g

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}

SN {numéro}

NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

TUBE 150 microgrammes/g GEL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Picato 150 microgrammes/g gel
mébutate d'ingénol
Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,47 g

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

TUBE 150 microgrammes/g GEL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Picato 500 microgrammes/g gel
mébutate d'ingénol
Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,47 g

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information du patient

Picato 150 microgrammes/gramme, gel mébutate d'ingénol

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Picato et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Picato
3. Comment utiliser Picato
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Picato
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Picato et dans quel cas est-il utilisé

Picato contient la substance active le mébutate d'ingénol.

Le médicament est un traitement topique (sur la peau) des kératoses actiniques, également appelées kératoses solaires, chez les adultes. Les kératoses actiniques sont des zones rugueuses de peau que l'on observe chez les personnes qui ont été exposées de façon excessive au soleil durant leur vie. Picato 150 microgrammes/gramme, gel est utilisé pour les kératoses actiniques sur le visage et le cuir chevelu.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Picato

N'utilisez jamais Picato

- si vous êtes allergique au mébutate d'ingénol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Picato.

- Ne mettez pas Picato dans vos yeux. Lavez-vous soigneusement les mains après avoir appliqué le gel. Lavez-vous à nouveau les mains si vous avez touché la zone où vous avez appliqué le gel. Faire attention à ne pas transférer le gel de la zone de traitement à vos yeux. En cas de contact accidentel, enlever le gel en rinçant abondamment avec de l'eau et demander un avis médical dès que possible.
- Ne pas avaler ce médicament. Si vous avalez accidentellement ce médicament, buvez beaucoup d'eau et demander un avis médical.
- S'assurer que votre peau a cicatrisé de tout traitement ou chirurgie antérieur avant l'utilisation de ce médicament. Ne pas appliquer Picato sur des plaies ouvertes ou sur la peau lésée.
- N'appliquer pas ce médicament sur les muqueuses, la zone près des yeux, à l'intérieur des narines, à l'intérieur de l'oreille ou sur les lèvres.
- Éviter l'exposition au soleil autant que possible (y compris les lampes à bronzer et les cabines de bronzage).

- Soyez vigilant en cas d'apparition de toute nouvelle plaque rouge et squameuse, plaie ouverte, excroissance ou excroissance verruqueuse sur la zone traitée. En cas d'apparition, prévenez immédiatement votre médecin.
- Ce médicament est destiné à traiter une zone de 25 cm² pendant trois jours.
- N'appliquer pas plus de gel que votre médecin vous l'a conseillé.
- Vous devez vous attendre à avoir des réactions cutanées locales, comme des rougeurs et un gonflement, après l'application de ce médicament (voir rubrique 4). Contactez votre médecin si des réactions cutanées locales deviennent graves.

Enfants et adolescents

Les kératoses actiniques ne touchent pas les enfants, et ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Picato

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Si vous avez précédemment utilisé Picato ou un autre médicament similaire dites-le à votre médecin avant de commencer le traitement.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagée d'avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous devez éviter l'utilisation de Picato si vous êtes enceinte.

Si vous allaitez, évitez le contact physique entre l'enfant et la zone traitée pendant les 6 heures qui suivent l'application de ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a pas d'effet sur votre capacité à conduire ou utiliser des machines.

3. Comment utiliser Picato

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

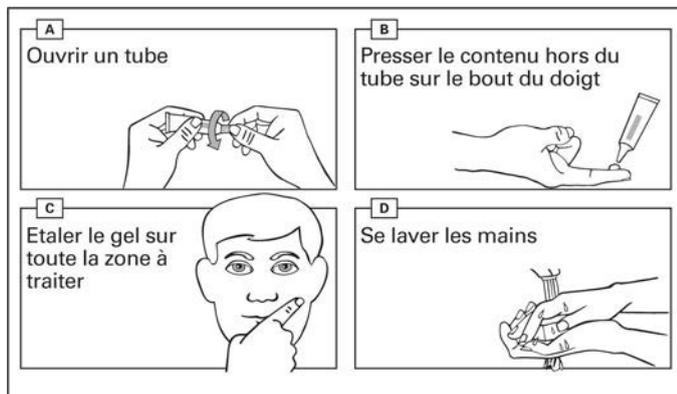
S'il vous a été prescrit deux dosages différents pour le traitement de deux zones différentes vous devez vous assurer que vous utilisez le dosage prescrit sur la bonne zone. Ne pas appliquer le gel dosé à 500 microgrammes/g sur le visage ou le cuir chevelu car cela pourrait entraîner des réactions cutanées locales sévères.

- Le traitement des kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu correspond à un tube de gel de Picato 150 microgrammes/g (contenant 70 microgrammes de mébutate d'ingénol) à utiliser une fois par jour pendant 3 jours de suite.

Instruction d'utilisation :

- Ouvrir un nouveau tube chaque fois que vous utilisez ce médicament. Enlevez le bouchon du tube juste avant de l'utiliser.
- Presser le gel hors du tube sur le bout du doigt.
- Appliquer le contenu d'un tube sur une zone de 25 cm² (par exemple 5 cm x 5 cm).
- Etaler doucement le gel sur la zone à traiter.
- Laisser sécher la zone pendant 15 minutes. Évitez de toucher la zone traitée pendant les 6 heures qui suivent l'application de votre médicament.
- Laver vos mains avec du savon et de l'eau immédiatement après l'application du gel, et aussi entre les administrations, s'il vous a été prescrit deux dosages différents pour deux zones différentes.
- Ne pas appliquer ce médicament immédiatement après avoir pris une douche et moins de 2 heures avant d'aller vous coucher.

- Ne pas laver les zones sur lesquelles vous avez appliqué le gel pendant au moins 6 heures après l'application.
- Ne pas toucher la zone traitée ou ne laisser personne ni aucun animal de compagnie être en contact avec la zone traitée pendant les 6 heures qui suivent l'application du gel.
- Ne pas couvrir la zone traitée de bandages imperméables à l'air ou à l'eau après avoir appliqué ce médicament.
- L'effet maximal de Picato peut être évalué environ 8 semaines après le traitement.



Si vous utilisez Picato pour le traitement du cou

Si plus de la moitié de la zone à traiter est localisée dans la partie *supérieure* du cou :

- Utiliser le gel Picato 150 microgrammes/g (visage et cuir chevelu)

Si plus de la moitié de la zone à traiter est localisée dans la partie *inférieure* du cou :

- Utiliser le gel Picato 500 microgrammes/g (tronc et extrémités)

Si vous avez utilisé plus de Picato que vous n'auriez dû

Nettoyez la zone avec du savon et de l'eau. Veuillez contacter votre médecin ou pharmacien si une réaction cutanée sévère survient.

Si vous oubliez d'utiliser Picato

Veuillez contacter votre médecin ou pharmacien si vous avez oublié d'utiliser Picato.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez immédiatement un médecin si une réaction allergique survient en utilisant ce médicament. Cela peut inclure un gonflement au niveau de la bouche, de la langue ou de la gorge. Cet effet indésirable est peu fréquent.

Après l'utilisation de ce médicament, la peau où vous l'avez appliqué va probablement devenir rouge, peler et présenter des croûtes. Ces effets secondaires, arrivent le plus souvent le jour qui suit le début de l'application de ce médicament. Les effets secondaires peuvent s'aggraver jusqu'à 1 semaine après que vous ayez arrêté d'utiliser ce médicament. Ils s'améliorent en général dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement.

Une infection de la peau au niveau de la zone de traitement peut survenir (a été rapportée comme un effet secondaire fréquent qui peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10, lors du traitement du visage et du cuir chevelu).

Le gonflement du site d'application est très fréquent (il a été rapporté chez plus d'1 personne sur 10). Le

gonflement au niveau du site d'application sur le visage ou sur le cuir chevelu peut s'étendre jusqu'au contour des yeux.

Si les symptômes décrits ci-dessus s'intensifient au-delà de la première semaine après que vous ayez arrêté d'utiliser ce médicament, ou s'il y a un écoulement de pus, vous pourriez avoir une infection et devrez contacter votre médecin ou pharmacien.

Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement du visage et du cuir chevelu :

Effets indésirables très fréquents sur la zone de peau traitée, pouvant affecter plus de 1 personne sur 10 :

Sur la zone traitée :

- Décollement d'une partie de la couche superficielle de votre peau (érosion)
- Ampoules (vésicules, pustules)
- Desquamation (exfoliation)
- Croûtes
- Rougeur due à la dilatation des petits vaisseaux sanguins (érythème)
- Douleur (incluant les brûlures au site d'application)

Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement du tronc et des extrémités :

Effets indésirables très fréquents sur la zone de peau traitée, pouvant affecter plus de 1 personne sur 10 :

Sur la zone traitée :

- Décollement d'une partie de la couche superficielle de votre peau (érosion)
- Boutons (vésicules, pustules)
- Ecaillage (exfoliation)
- Croûtes
- Rougeur due à la dilatation des petits vaisseaux sanguins (érythème)

Autres effets indésirables possibles lors du traitement du visage et du cuir chevelu :

Effets indésirables fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

Sur la zone traitée :

- Démangeaison (prurit)
- Irritation

Autres effets indésirables :

- Gonflement de la zone autour de l'œil (œdème périorbital)
- Gonflement (œdème) de la paupière
- Mal de tête

Des effets indésirables peu fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100 :

Sur la zone traitée :

- Picotement ou engourdissement (paresthésies)
- Plaies ouvertes (ulcère)
- Ecoulement (sécrétion) de fluide
- Changement de la couleur de la peau (changement de pigmentation)

Autres effets indésirables :

- Douleur oculaire
- Lésion ou irritation à la surface de l'œil (cornée, conjonctive) après exposition accidentelle

Des effets indésirables rares, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000 :

Sur la zone traitée :

- Cicatrice

Autres effets indésirables possibles lors du traitement du tronc et des extrémités :

Effets indésirables fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

Sur la zone traitée :

- Démangeaison (prurit)
- Irritation
- Douleur (incluant les brûlures au site d'application)

Des effets indésirables peu fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100 :

Sur la zone traitée :

- Picotement ou engourdissement (paresthésies)
- Plaies ouvertes (ulcère)
- Changement de la couleur de la peau (changement de pigmentation)
- Chaleur

Autres effets indésirables:

- Lésion ou irritation à la surface de l'œil (cornée, conjonctive) après exposition accidentelle

Des effets indésirables rares, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000 :

Sur la zone traitée :

- Cicatrice

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Picato

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le tube après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A usage unique exclusivement. Ne pas réutiliser les tubes une fois ouverts.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Picato

- La substance active est le mébutate d'ingénol. Chaque gramme de gel contient 150 microgrammes de mébutate d'ingénol. Chaque tube contient 70 microgrammes de mébutate d'ingénol dans 0,47 g de gel.
- Les autres composants sont l'alcool isopropylique, l'hydroxyéthylcellulose, l'acide citrique monohydraté, le citrate de sodium, l'alcool benzylique, l'eau purifiée.

Comment se présente Picato et contenu de l'emballage extérieur

Le gel Picato 150 microgrammes/gramme est transparent et incolore et chaque carton contient 3 tubes de 0,47 g de gel chacun.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

Remedia d.o.o
Tel.:+ 385 1 3378 770

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information du patient

Picato 500 microgrammes/gramme, gel mébutate d'ingénol

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Picato et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Picato
3. Comment utiliser Picato
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Picato
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Picato et dans quel cas est-il utilisé

Picato contient la substance active le mébutate d'ingénol.

Le médicament est un traitement topique (sur la peau) des kératoses actiniques, également appelées kératoses solaires, chez les adultes. Les kératoses actiniques sont des zones rugueuses de peau que l'on observe chez les personnes qui ont été exposées de façon excessive au soleil durant leur vie. Picato 500 microgrammes/gramme, gel est utilisé pour les kératoses actiniques sur le corps, les bras, les mains et les jambes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Picato

N'utilisez jamais Picato

- si vous êtes allergique au mébutate d'ingénol ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Picato.

- Ne mettez pas Picato dans vos yeux. Lavez-vous soigneusement les mains après avoir appliqué le gel. Lavez-vous à nouveau les mains si vous avez touché la zone où vous avez appliqué le gel. Faire attention à ne pas transférer le gel de la zone de traitement à vos yeux. En cas de contact accidentel, enlever le gel en rinçant abondamment avec de l'eau et demander un avis médical dès que possible.
- Ne pas avaler ce médicament. Si vous avalez accidentellement ce médicament, buvez beaucoup d'eau et demander un avis médical.
- S'assurer que votre peau a cicatrisé de tout traitement ou chirurgie antérieur avant l'utilisation de ce médicament. Ne pas appliquer Picato sur des plaies ouvertes ou sur la peau lésée.
- N'appliquer pas ce médicament sur les muqueuses, la zone près des yeux, à l'intérieur des narines, à l'intérieur de l'oreille ou sur les lèvres.
- Eviter l'exposition au soleil autant que possible (y compris les lampes à bronzer et les cabines de

- bronzage).
- Soyez vigilant en cas d'apparition de toute nouvelle plaque rouge et squameuse, plaie ouverte, excroissance ou excroissance verruqueuse sur la zone traitée. En cas d'apparition, prévenez immédiatement votre médecin.
 - Ce médicament est destiné à traiter une zone de 25 cm² pendant deux jours.
 - N'appliquer pas plus de gel que votre médecin vous l'a conseillé.
 - Vous devez vous attendre à avoir des réactions cutanées locales, comme des rougeurs et un gonflement, après l'application de ce médicament (voir rubrique 4). Contactez votre médecin si des réactions cutanées locales deviennent graves.

Enfants et adolescents

Les kératoses actiniques ne touchent pas les enfants, et ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Picato

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Si vous avez précédemment utilisé Picato ou un autre médicament similaire dites-le à votre médecin avant de commencer le traitement.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagée d'avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous devez éviter l'utilisation de Picato si vous êtes enceinte.

Si vous allaitez, évitez le contact physique entre l'enfant et la zone traitée pendant les 6 heures qui suivent l'application de ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a pas d'effet sur votre capacité à conduire ou utiliser des machines.

3. Comment utiliser Picato

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

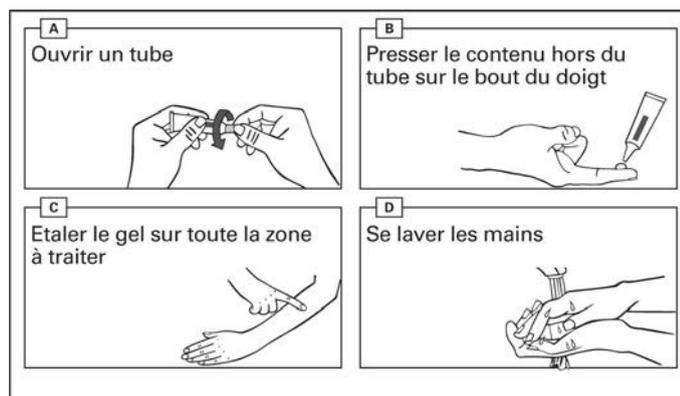
S'il vous a été prescrit deux dosages différents pour le traitement de deux zones différentes vous devez vous assurer que vous utilisez le dosage prescrit sur la bonne zone. Ne pas appliquer le gel dosé à 500 microgrammes/g sur le visage ou le cuir chevelu car cela pourrait entraîner des réactions cutanées locales sévères.

- Le traitement des kératoses actiniques du corps, des bras, des mains et des jambes correspond à un tube de gel de Picato 500 microgrammes/g (contenant 235 microgrammes de mébutate d'ingénol) à utiliser une fois par jour pendant 2 jours de suite

Instruction d'utilisation :

- Ouvrir un nouveau tube chaque fois que vous utilisez ce médicament. Enlevez le bouchon du tube juste avant de l'utiliser.
- Presser le gel hors du tube sur le bout du doigt.
- Appliquer le contenu d'un tube sur une zone de 25 cm² (par exemple 5 cm x 5 cm).
- Étaler doucement le gel sur la zone à traiter.
- Laisser sécher la zone pendant 15 minutes. Évitez de toucher la zone traitée pendant les 6 heures qui suivent l'application de votre médicament.
- Laver vos mains avec du savon et de l'eau immédiatement après l'application du gel, et aussi entre les administrations, s'il vous a été prescrit deux dosages différents pour deux zones différentes. Si vous traitez vos mains vous devrez seulement laver le bout du doigt que vous avez utilisé pour appliquer le gel.

- Ne pas appliquer ce médicament immédiatement après avoir pris une douche et moins de 2 heures avant d'aller vous coucher.
- Ne pas laver les zones sur lesquels vous avez appliqué le gel pendant au moins 6 heures après l'application.
- Ne pas toucher la zone traitée ou ne laisser personne ni aucun animal de compagnie être en contact avec la zone traitée pendant les 6 heures qui suivent l'application du gel.
- Ne pas couvrir la zone traitée de bandages imperméables à l'air ou à l'eau après avoir appliqué ce médicament.
- L'effet maximal de Picato peut être évalué environ 8 semaines après le traitement.



Si vous utilisez Picato pour le traitement du cou

Si plus de la moitié de la zone à traiter est localisée dans la partie supérieure du cou :

- Utiliser le gel Picato 150 microgrammes/g (visage et cuir chevelu)

Si plus de la moitié de la zone à traiter est localisée dans la partie inférieure du cou :

- Utiliser le gel Picato 500 microgrammes/g (tronc et extrémités)

Si vous avez utilisé plus de Picato que vous n'auriez dû

Nettoyez la zone avec du savon et de l'eau. Veuillez contacter votre médecin ou pharmacien si une réaction cutanée sévère survient.

Si vous oubliez d'utiliser Picato

Veuillez contacter votre médecin ou pharmacien si vous avez oublié d'utiliser Picato.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Consultez immédiatement un médecin si une réaction allergique survient en utilisant ce médicament. Cela peut inclure un gonflement au niveau de la bouche, de la langue ou de la gorge. Cet effet indésirable est peu fréquent.

Après l'utilisation de ce médicament, la peau où vous l'avez appliqué va probablement devenir rouge, peler et présenter des croûtes. Ces effets secondaires, arrivent le plus souvent le jour qui suit le début de l'application de ce médicament. Les effets secondaires peuvent s'aggraver jusqu'à 1 semaine après que vous ayez arrêté d'utiliser ce médicament. Ils s'améliorent en général dans les 4 semaines qui suivent le début du traitement.

Une infection de la peau au niveau de la zone de traitement peut survenir (a été rapportée comme un effet secondaire fréquent qui peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10, lors du traitement du visage et du cuir chevelu).

Le gonflement du site d'application est très fréquent (il a été rapporté chez plus d'1 personne sur 10). Le gonflement au niveau du site d'application sur le visage ou sur le cuir chevelu peut s'étendre jusqu'au contour des yeux.

Si les symptômes décrits ci-dessus s'intensifient au-delà de la première semaine après que vous ayez arrêté d'utiliser ce médicament, ou s'il y a un écoulement de pus, vous pourriez avoir une infection et devrez contacter votre médecin ou pharmacien.

Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement du visage et du cuir chevelu :

Effets indésirables très fréquents sur la zone de peau traitée, pouvant affecter plus de 1 personne sur 10 :

Sur la zone traitée :

- Décollement d'une partie de la couche superficielle de votre peau (érosion)
- Ampoules (vésicules, pustules)
- Desquamation (exfoliation)
- Croûtes
- Rougeur due à la dilatation des petits vaisseaux sanguins (érythème)
- Douleur (incluant les brûlures au site d'application)

Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement du tronc et des extrémités :

Effets indésirables très fréquents sur la zone de peau traitée, pouvant affecter plus de 1 personne sur 10 :

Sur la zone traitée :

- Décollement d'une partie de la couche superficielle de votre peau (érosion)
- Boutons (vésicules, pustules)
- Ecaillage (exfoliation)
- Croûtes
- Rougeur due à la dilatation des petits vaisseaux sanguins (érythème)

Autres effets indésirables possibles lors du traitement du visage et du cuir chevelu :

Effets indésirables fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

Sur la zone traitée :

- Démangeaison (prurit)
- Irritation

Autres effets indésirables :

- Gonflement de la zone autour de l'œil (œdème périorbital)
- Gonflement (œdème) de la paupière
- Mal de tête

Des effets indésirables peu fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100 :

Sur la zone traitée :

- Picotement ou engourdissement (paresthésies)
- Plaies ouvertes (ulcère)
- Ecoulement (sécrétion) de fluide
- Changement de la couleur de la peau (changement de pigmentation)

Autres effets indésirables :

- Douleur oculaire
- Lésion ou irritation à la surface de l'œil (cornée, conjonctive) après exposition accidentelle

Des effets indésirables rares, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000 :

Sur la zone traitée :

- Cicatrice

Autres effets indésirables possibles lors du traitement du tronc et des extrémités :

Effets indésirables fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

Sur la zone traitée :

- Démangeaison (prurit)
- Irritation
- Douleur (incluant les brûlures au site d'application)

Des effets indésirables peu fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100 :

Sur la zone traitée :

- Picotement ou engourdissement (paresthésies)
- Plaies ouvertes (ulcère)
- Changement de la couleur de la peau (changement de pigmentation)
- Chaleur

Autres effets indésirables :

- Lésion ou irritation à la surface de l'œil (cornée, conjonctive) après exposition accidentelle

Des effets indésirables rares, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000 :

Sur la zone traitée :

- Cicatrice

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Picato

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le tube après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A usage unique exclusivement. Ne pas réutiliser les tubes une fois ouverts.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Picato

- La substance active est le mébutate d'ingénol. Chaque gramme de gel contient 500 microgrammes de mébutate d'ingénol. Chaque tube contient 235 microgrammes de mébutate d'ingénol dans 0,47 g de gel.
- Les autres composants sont l'alcool isopropylique, l'hydroxyéthylcellulose, l'acide citrique monohydraté, le citrate de sodium, l'alcool benzylique, l'eau purifiée.

Comment se présente Picato et contenu de l'emballage extérieur

Le gel Picato 500 microgrammes/gramme est transparent et incolore et chaque carton contient 2 tubes de 0,47 g de gel chacun.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

Remedia d.o.o
Tel.:+ 385 1 3378 770

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le mébutate d'ingénol, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Compte tenu de l'objectif du traitement des kératoses actiniques, qui est la prévention des cancers de la peau et prenant en considération le nombre de cas de cancers de la peau rapportés avec le mébutate d'ingénol dans les essais cliniques et après commercialisation, le PRAC a de réelles interrogations concernant l'impact du risque de cancer de la peau sur la balance bénéfice-risque de Picato. Le PRAC estime qu'une analyse complète de l'impact sur la balance bénéfice-risque de Picato, de toutes les données disponibles relatives aux cas de cancers de la peau, y compris les résultats de l'étude LP0041-63, est nécessaire. Par ailleurs, l'information sur le produit concernant l'utilisation du mébutate d'ingénol et le risque de cancer de la peau doit être modifiée. Le PRAC a également convenu de la nécessité d'une lettre aux professionnels de santé dans le but d'atténuer ce risque.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au mébutate d'ingénol, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le mébutate d'ingénol demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Ce médicament n'est plus autorisé