

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Picato 150 microgram/gram gel

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram gel bevat 150 mcg ingenol-mebutaat. Elke tube bevat 70 mcg ingenol-mebutaat in 0,47 g gel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.  
Heldere kleurloze gel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Picato is geïndiceerd voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Actinische keratose op het gezicht en de hoofdhuid bij volwassenen*

Eén tube Picato 150 mcg/g gel (bevat 70 mcg ingenol-mebutaat) dient eenmaal daags gedurende 3 achtereenvolgende dagen op het aangedane gebied te worden aangebracht.

Het beste therapeutische effect kan ongeveer 8 weken na de behandeling worden beoordeeld.

Een herhaalde behandelkuur met Picato kan worden gegeven als er een incomplete respons wordt gezien bij het follow-uponderzoek na 8 weken, of als laesies die verdwenen zijn bij dit onderzoek terugkomen bij volgende onderzoeken.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Picato bij pediatrische patiënten.

#### *Oudere patiënten*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.1).

#### *Immuungecompromitteerde patiënten*

Er zijn geen klinische gegevens over behandeling van immuungecompromitteerde patiënten, maar systemische risico's worden niet verwacht aangezien ingenol-mebutaat niet systemisch geabsorbeerd wordt.

#### Wijze van toediening

De inhoud van één tube is voldoende voor een te behandelen gebied van 25 cm<sup>2</sup> (bijvoorbeeld 5 cm x 5 cm). De tube is voor eenmalig gebruik en dient na gebruik te worden weggegooid (zie rubriek 6.6).

De gel dient uit de tube te worden geknepen op een vingertop en gelijkmatig uitgewreven te worden over het gehele te behandelen gebied; laat 15 minuten drogen. De inhoud van één tube dient gebruikt te worden voor één te behandelen gebied van 25 cm<sup>2</sup>.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

*Voor behandeling van de hals en nek:*

Als meer dan de helft van het te behandelen gebied in het bovenste deel van de hals of nek ligt, dient Picato 150 mcg/g gel te worden gebruikt volgens de dosering voor het gezicht en de hoofdhuid. Als meer dan de helft van het te behandelen gebied in het onderste gedeelte van de hals of nek ligt, dient Picato 500 mcg/g gel te worden gebruikt volgens de dosering voor de romp en ledematen.

Indien een gebied in het gezicht of op de hoofdhuid tegelijkertijd wordt behandeld met een ander gebied op de romp of ledematen dan moeten patiënten worden geadviseerd om ervoor te zorgen dat ze de juiste sterkte gebruiken. Zorg moet worden betracht om de Picato 500 mcg/g gel niet in het gezicht of op de hoofdhuid aan te brengen, omdat dit kan leiden tot een hogere incidentie van lokale huidreacties.

Patiënten dienen hun handen te wassen met water en zeep meteen na het aanbrengen van Picato en tussen lokale behandelingen, indien twee verschillende behandelgebieden verschillende sterkten vereisen. Als de handen worden behandeld mag alleen de vingertop worden gewassen waarmee de gel is aangebracht. Wassen en aanraken van het behandelde gebied dient vermeden te worden gedurende 6 uur na het aanbrengen van Picato. Na deze periode mag het behandelde gebied worden gewassen met milde zeep en water.

Picato mag niet aangebracht worden direct na het douchen of minder dan 2 uur voor het slapen gaan.

Na het aanbrengen van Picato mag het behandelde gebied niet worden bedekt met een afsluitend verband.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Contact met de ogen

Contact met de ogen kan chemische conjunctivitis en brandwonden op het hoornvlies veroorzaken. Patiënten dienen hun handen goed te wassen na het aanbrengen van de gel en na eventueel contact met het behandelde gebied om te voorkomen dat er per ongeluk gel in de ogen terechtkomt. Als contact met de ogen per ongeluk plaatsvindt, moeten deze onmiddellijk met een overvloedige hoeveelheid water gespoeld worden en dient de patiënt zo snel mogelijk medische hulp in te roepen. Na onbedoelde blootstelling aan het oog aan Picato kunnen oogandoeningen, zoals oogpijn, ooglidooedeem en periorbitaal oedeem worden verwacht (zie rubriek 4.8).

#### Ingestie

Picato mag niet worden doorgeslikt. Als de gel per ongeluk wordt doorgeslikt moet de patiënt veel water drinken en medische hulp inroepen.

#### Algemeen

Het gebruik van Picato wordt pas aanbevolen als de huid na behandeling met eerdere geneesmiddelen of een chirurgische ingreep is genezen. Picato dient niet aangebracht te worden op open wonden of beschadigde huid, waar de huidbarrière niet intact is.

Picato dient niet gebruikt te worden rond de ogen, aan de binnenzijde van de neusgaten, aan de binnenzijde van de oren of op de lippen.

#### Lokale huidreacties

Na aanbrengen van Picato op de huid moeten lokale huidreacties worden verwacht zoals erytheem, schilferen/vervellen en korstvorming (zie rubriek 4.8). Lokale huidreacties zijn van voorbijgaande aard en treden doorgaans binnen 1 dag na het begin van de behandeling op; de maximale intensiteit treedt op tot 1 week na het einde van de behandeling. Lokale huidreacties verdwijnen meestal binnen 2 weken na het begin van de behandeling bij plekken op het gezicht en de hoofdhuid, en binnen 4 weken na het begin van de behandeling van plekken op de romp en ledematen. Het effect van de behandeling kan pas goed worden beoordeeld als de lokale huidreacties verdwenen zijn.

#### Blootstelling aan de zon

Er is onderzoek gedaan naar de effecten van ultraviolette bestraling van de huid na eenmalig of meervoudig aanbrengen van ingenol-mebutaat-gel 100 mcg/g. De ingenol-mebutaat-gel had geen fototoxische of fotoallergische effecten tot gevolg. Vanwege de aard van de aandoening dient blootstelling aan zonlicht (inclusief zonnelampen en zonnebanken) echter vermeden of tot een minimum beperkt te worden.

#### Keratoacanthoom, basaalcelcarcinoom, Morbus Bowen, plaveiselcelcarcinoom

Meldingen van keratoacanthomen, basaalcelcarcinoom, Morbus Bowen, plaveiselcelcarcinoom die voorkwamen in het te behandelen gebied, met een tijd tot optreden variërend van weken tot maanden na gebruik van ingenol-mebutaat-gel, werden ontvangen uit een post-autorisatie klinisch onderzoek (zie rubriek 5.1) en postmarketing. Ingenol-mebutaat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van huidmaligniteiten. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen hun patiënten aan te raden om waakzaam te zijn voor eventuele laesies die zich in het te behandelen gebied ontwikkelen en om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien er laesies optreden.

#### Behandeling van actinische keratose

Van laesies die klinisch atypisch zijn voor actinische keratose of verdacht zijn voor maligniteit dient een biopsie genomen te worden om een geschikte behandeling te bepalen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aangezien Picato niet systemisch geabsorbeerd wordt, wordt de kans op interacties met systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk geacht.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ingenol-mebutaat bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek laten in geringe mate embryo-foetale toxiciteit zien (zie rubriek 5.3). Aangezien Picato niet systemisch geabsorbeerd wordt, is een risico voor mensen die een cutane behandeling met ingenol-mebutaat ondergaan onwaarschijnlijk. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Picato te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Aangezien Picato niet systemisch geabsorbeerd wordt, worden geen effecten op de pasgeborene/zuigeling verwacht. De zogende moeder dient te worden geïnstrueerd dat fysiek contact tussen haar pasgeborene/zuigeling en het behandelgebied vermeden moet worden gedurende 6 uur na aanbrengen van Picato.

#### Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met ingenol-mebutaat.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Picato heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn plaatselijke huidreacties, inclusief erytheem, schilferen/vervellen, korstvorming, zwelling, vesiculatie/pustulatie en erosie/ulceratie op de plek waar ingenol-mebutaat-gel is aangebracht, zie tabel 1 voor de MedDRA-termen. Na aanbrengen van ingenol-mebutaat ondervonden de meeste patiënten (>95%) één of meer lokale huidreacties. Infectie op de aanbrengplaats is gemeld bij de behandeling van het gezicht en de hoofdhuid.

##### Tabel met bijwerkingen

Tabel 1 geeft de blootstelling aan Picato 150 mcg/g of 500 mcg/g weer bij 499 patiënten met actinische keratose in vier vehiculumgecontroleerde fase 3-onderzoeken, waaraan in totaal 1002 patiënten deelnamen en postmarketingmeldingen. De patiënten kregen een lokale behandeling (gebied van 25 cm<sup>2</sup>) met Picato in concentraties van 150 mcg/g of 500 mcg/g of het vehiculum eenmaal daags gedurende respectievelijk 3 of 2 achtereenvolgende dagen.

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen volgens MedDRA-systeem/orgaanklassen en anatomische locatie.

De frequenties zijn ingedeeld op basis van onderstaande conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Tabel 1 Bijwerkingen volgens MedDRA-systeem/orgaanklassen</b>		
	<b>Frequentie</b>	
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Gezicht en hoofdhuid</b>	<b>Romp en ledematen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
Pustels op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Infectie op de toedieningsplaats	Vaak	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
Overgevoeligheid (waaronder angio-oedeem)	Soms	Soms
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Hoofdpijn	Vaak	
<b>Oogaandoeningen*</b>		
Ooglidoedeem	Vaak	
Periorbitaal oedeem	Vaak	
Chemische conjunctivitis, brandwonden op het hoornvlies**	Soms	Soms
Oogpijn	Soms	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
Erosie op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Blaasjes op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak

Zwelling op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Exfoliatie op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Korstvorming op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Erytheem op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Pijn op de toedieningsplaats***	Zeer vaak	Vaak
Pruritus op de toedieningsplaats	Vaak	Vaak
Irritatie op de toedieningsplaats	Vaak	Vaak
Afscheiding op de toedieningsplaats	Soms	
Paresthesie op de toedieningsplaats	Soms	Soms
Ulcus op de toedieningsplaats	Soms	Soms
Pigmentveranderingen op de toedieningsplaats	Soms	Soms
Warmte op de toedieningsplaats		Soms
Littekenvorming op de toedieningsplaats	Zelden	Zelden

\*: Zwelling op de toedieningsplaats op het gezicht of de hoofdhuid kan uitzakken naar het gebied rond de ogen

\*\* : Onbedoelde blootstelling aan het oog: er zijn postmarketingmeldingen ontvangen van chemische conjunctivitis en brandwonden op het hoornvlies als gevolg van onbedoelde blootstelling aan het oog (zie rubrieken 4.2 en 4.4 voor het voorkomen van blootstelling aan het oog)

\*\*\*: Inclusief brandend gevoel op de toedieningsplaats.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De incidentie van lokale huidreacties die optraden met een incidentie van >1% bij zowel gezicht/hoofdhuid als romp/ledematen is respectievelijk: erytheem op de toedieningsplaats (94% en 92%), exfoliatie op de toedieningsplaats (85% en 90%), korstvorming op de toedieningsplaats (80% en 74%), zwelling op de toedieningsplaats (79% en 64%), blaasjes op de toedieningsplaats (13% en 20%), pustels op de toedieningsplaats (43% en 23%) en erosie op de toedieningsplaats (31% en 25%).

Ernstige lokale huidreacties traden op met een incidentie van 29% op het gezicht en de hoofdhuid en met een incidentie van 17% op de romp en ledematen. De incidentie van ernstige lokale huidreacties die optraden met een incidentie van >1% bij zowel gezicht/hoofdhuid als romp/ledematen is respectievelijk: erytheem op de toedieningsplaats (24% en 15%), exfoliatie op de toedieningsplaats (9% en 8%), korstvorming op de toedieningsplaats (6% en 4%), zwelling op de toedieningsplaats (5% en 3%) en pustels op de toedieningsplaats (5% en 1%).

#### Lange-termijn follow-up

198 patiënten die op dag 57 in complete remissie waren (184 behandeld met Picato en 14 met het vehiculum) werden nog 12 maanden gevolgd. In een ander onderzoek werden 329 patiënten, die eerst behandeld waren met cryotherapie in het gezicht/op de hoofdhuid gerandomiseerd na drie weken naar Picato 150 mcg/g (n=158) of vehiculum (n=150) gedurende 3 dagen in hetzelfde gebied. 149 Patiënten in de Picato-groep en 140 in de vehiculumgroep werden gevolgd gedurende 12 maanden. In een latere studie werden van de 450 patiënten, die eerst behandeld waren met Picato 150 mcg/g, 134 patiënten gerandomiseerd naar een tweede behandelkuur met Picato 150 mcg/g en deze patiënten werden gevolgd gedurende 12 maanden na de eerste behandeling.

Deze uitkomsten veranderden het veiligheidsprofiel van Picato niet (zie rubriek 5.1).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Overdosering met Picato geeft een verhoogde kans op lokale huidreacties. Behandeling van een overdosis bestaat uit behandeling van klinische symptomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antibiotica en chemotherapeutica voor dermatologisch gebruik, overige chemotherapeutica, ATC-code: D06BX02.

#### Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van ingenol-mebutaat bij actinische keratose is nog niet volledig gekarakteriseerd. *In-vivo*- en *in-vitro*modellen hebben een tweevoudig werkingsmechanisme voor de effecten van ingenol-mebutaat aangetoond: 1) inductie van celdood van lokale laesies en 2) stimulering van een inflammatoire respons, die gekenmerkt wordt door lokale productie van pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen en infiltratie van immunocompetente cellen.

#### Farmacodynamische effecten

De resultaten van twee klinische onderzoeken naar biologische effecten van ingenol-mebutaat laten zien dat lokaal aanbrengen van ingenol-mebutaat epidermale necrose en een sterke ontstekingsreactie in zowel de epidermis als de bovenste dermis van de behandelde huid induceert, gedomineerd door infiltrerende T-cellen, neutrofielen en macrofagen. Necrose in de dermis werd zelden waargenomen. In huidbiopten van de behandelde gebieden wijzen genexpressieprofielen op ontstekingsreacties en reacties op verwonding, wat overeenkomt met histologische bevindingen. Niet-invasief onderzoek van de behandelde huid met confocale reflectie microscopie liet zien dat de huidveranderingen geïnduceerd door ingenol-mebutaat reversibel zijn, met een bijna volledige normalisatie van alle gemeten parameters op dag 57 na de behandeling, hetgeen ondersteund wordt door klinische bevindingen en onderzoek in dieren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Picato 150 mcg/g, aangebracht op het gezicht of de hoofdhuid op 3 achtereenvolgende dagen, werd onderzocht in twee dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde klinische onderzoeken met 547 volwassen patiënten. Ook werden de werkzaamheid en veiligheid van Picato 500 mcg/g, aangebracht op de romp en ledematen op 2 achtereenvolgende dagen, onderzocht in twee dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde klinische onderzoeken met 458 volwassen patiënten. Er vond een follow-upperiode van 8 weken plaats waarin de patiënten terugkwamen voor klinische observatie en controle van de veiligheid. De werkzaamheid, gemeten als volledige en gedeeltelijke remissie, evenals het mediane percentage reductie, werd op dag 57 beoordeeld (zie tabel 2).

De patiënten hadden 4 tot 8 klinisch karakteristieke, zichtbare, separate, niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische-keratoselaesies binnen een aaneengesloten behandelgebied van 25 cm<sup>2</sup> op het gezicht of de hoofdhuid, of op de romp of de ledematen. Op elke geplande aanbrengdag werd de onderzoeksgel op het gehele behandelgebied aangebracht.

De therapietrouw was hoog: 98% van de patiënten voltooidde deze onderzoeken.

De onderzochte patiënten waren 34 tot 89 jaar oud (gemiddeld respectievelijk 64 en 66 jaar voor de twee sterkten), en 94% had Fitzpatrick-huidtype I, II of III.

Op dag 57 hadden de patiënten die met Picato waren behandeld een grotere volledige en gedeeltelijke remissie dan patiënten die de vehiculum-gel gebruikten ( $p < 0,001$ ). Het mediane percentage reductie van de actinische-keratoselaesies was hoger in de groep die ingenol-mebutaat gebruikte in vergelijking met de vehiculumgroep (zie tabel 2).

	Gezicht en hoofdhuid		Romp en ledematen	
	Picato 150 mcg/g (n=277)	Vehiculum (n=270)	Picato 500 mcg/g (n=226)	Vehiculum (n=232)
Percentage volledige remissie <sup>a</sup>	42,2% <sup>d</sup>	3,7%	34,1% <sup>d</sup>	4,7%
Percentage gedeeltelijke remissie <sup>b</sup> ( $\geq 75\%$ )	63,9% <sup>d</sup>	7,4%	49,1% <sup>d</sup>	6,9%
Mediaan % reductie <sup>c</sup>	83%	0%	75%	0%

<sup>a</sup>Het percentage volledige remissie werd gedefinieerd als de proportie patiënten zonder klinisch zichtbare actinische-keratoselaesies op de behandelplek.  
<sup>b</sup>Het percentage gedeeltelijke remissie werd gedefinieerd als de proportie patiënten bij wie 75% of meer van de bij aanvang aanwezige actinische-keratoselaesies was verdwenen.  
<sup>c</sup>Mediaan percentage (%) reductie van actinische-keratoselaesies vergeleken met de uitgangssituatie.  
<sup>d</sup> $p < 0,001$ ; vergeleken met vehiculum door logistische regressie met behandeling, onderzoek en anatomische locatie.

De mate van werkzaamheid verschilde tussen de afzonderlijke anatomische locaties. Binnen elke locatie was het percentage volledige en gedeeltelijke remissie hoger in de groep behandeld met ingenol-mebutaat dan in de vehiculumgroep (zie tabel 3 en 4).

	Volledige remissie		Gedeeltelijke remissie ( $\geq 75\%$ )	
	Picato 150 mcg/g (n=277)	Vehiculum (n=270)	Picato 150 mcg/g (n=277)	Vehiculum (n=270)
Gezicht	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Hoofdhuid	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

	Volledige remissie		Gedeeltelijke remissie ( $\geq 75\%$ )	
	Picato 500 mcg/g (n=226)	Vehiculum (n=232)	Picato 500 mcg/g (n=226)	Vehiculum (n=232)
Arm	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Handrug	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Thorax	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)



Overig <sup>a</sup>	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)
<sup>a</sup> Overig omvat schouder, rug, been.				

De veiligheid van Picato 150 mcg/g behandeling gedurende 3 dagen of Picato 500 mcg/g behandeling gedurende 2 dagen werd beoordeeld tot dag 57, de meerderheid van de gemelde bijwerkingen en lokale huidreacties was mild tot matig in intensiteit en alle herstelden zonder sequelae.

Er werden statistisch significante verschillen waargenomen in door de patiënten gerapporteerde uitkomsten ten gunste van patiënten die Picato kregen in vergelijking met degenen die een vehiculum-gel kregen. Bij de ingenol-mebutaatgroepen werden, in vergelijking met de vehiculumgroepen ( $p < 0,001$ ), hogere gemiddelde algehele patiënttevredenheidsscores gemeten met de Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), wat duidt op een grotere algemene tevredenheid.

#### *Werkzaamheid op de lange termijn*

Drie prospectieve, observationele lange-termijn 1 jaar durende follow-uponderzoeken werden uitgevoerd om de blijvende werkzaamheid te beoordelen op basis van recidiverende actinische-keratoselaesies in het behandelgebied, evenals de veiligheid bij patiënten die met Picato werden behandeld. Eén onderzoek omvatte patiënten die waren behandeld met Picato 150 mcg/g op het gezicht of de hoofdhuid gedurende 3 dagen, en twee onderzoeken omvatten patiënten die behandeld waren met Picato 500 mcg/g op de romp of ledematen gedurende 2 dagen. Alleen die patiënten bij wie de behandelplekken volledig in remissie waren aan het einde van de fase 3-onderzoeken (dag 57) kwamen in aanmerking voor lange-termijn follow-up. De patiënten werden elke 3 maanden gevolgd gedurende 12 maanden (zie tabel 5).

	<b>Picato 150 mcg/g gel Gezicht en hoofdhuid (n=108)</b>	<b>Picato 500 mcg/g gel Romp en ledematen (n=76<sup>c</sup>)</b>
Recidiefpercentage na 12 maanden KM schatting (95% BI) <sup>a</sup>	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Recidiefpercentage <sup>b</sup> op grond van laesies na 12 maanden Gemiddelde (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

<sup>a</sup>Het recidiefpercentage is de Kaplan-Meier (KM) schatting op de beoogde onderzoeksdatum van het bezoek, uitgedrukt als percentage (95% BI). Recidivering werd gedefinieerd als een vastgestelde actinische-keratoselaesie in het eerdere behandelgebied bij patiënten bij wie het gebied op dag 57 in de voorgaande fase 3-onderzoeken volledig genezen was.

<sup>b</sup>Het op laesies gebaseerde recidiefpercentage bij elke patiënt is gedefinieerd als de ratio van het aantal actinische-keratoselaesies na 12 maanden t.o.v. het aantal laesies *bij aanvang* van het onderzoek in de voorgaande fase 3-onderzoeken.

<sup>c</sup>38 van deze proefpersonen werden eerder behandeld in een vehiculumgecontroleerd fase 3-onderzoek en 38 proefpersonen werden eerder behandeld in een ongecontroleerd fase 3-onderzoek.

#### *Risico van progressie naar plaveiselcelcarcinoom*

Aan het eind van het onderzoek (dag 57) was het percentage plaveiselcelcarcinomen (SCC) in het behandelgebied bij patiënten die ingenol-mebutaat-gel kregen (0,3%, 3 van de 1165 patiënten) vergelijkbaar met dat bij de vehiculumgroep (0,3%, 2 van de 632 patiënten) in klinisch onderzoek naar actinische keratose uitgevoerd met ingenol-mebutaat-gel.

In de drie prospectieve, observationele lange-termijn 1 jaar durende follow-uponderzoeken werd in het behandelgebied bij geen van de patiënten (0 van 184 patiënten die eerder behandeld waren met ingenol-mebutaat-gel) SCC gemeld.

#### *Ervaring met meer dan één behandelkuur*

In een dubbelblind vehiculumgecontroleerd onderzoek werden maximaal twee behandelkuren met Picato 150 mcg/g aangebracht bij 450 patiënten met 4-8 AK's in een behandelgebied van 25 cm<sup>2</sup> op het gezicht of de hoofdhuid. Patiënten bij wie de eerste behandelkuur na 8 weken niet leidde tot een complete remissie van alle AK's in het behandelgebied, werden gerandomiseerd naar een andere behandelkuur met Picato of vehiculum. Patiënten bij wie de eerste behandelkuur wel leidde tot complete remissie werden gezien na 26 en 44 weken en gerandomiseerd naar een tweede behandelkuur als zij een recidief hadden in het behandelde veld. Bij alle patiënten werd 8 weken na de randomisatie de effectiviteit beoordeeld. De eerste behandelkuur, die ongeblindeerd werd aangebracht, leidde tot een percentage volledige remissie van 62% (277/450). De resultaten van de gerandomiseerde en geblindeerde tweede behandeling zijn weergegeven in tabel 6.

<b>Tabel 6 Complete remissie<sup>a</sup> van het behandelde veld, 8 weken na randomisatie en maand 12</b>				
	<b>Veld recalcitrant<sup>c</sup></b>		<b>Veld recidief<sup>d</sup></b>	
	<b>Picato 150 mcg/g gel (n= 92)</b>	<b>Vehiculum (n=49)</b>	<b>Picato 150 mcg/g gel (n=42)</b>	<b>Vehiculum (n=20)</b>
8 weken na randomisatie	47% (43) (p=0,001 <sup>b</sup> )	18% (9)	60% (25) (p=0,013 <sup>b</sup> )	25% (5)
Maand 12	18% (17) (p=0,016 <sup>b</sup> )	4% (2)	31% (13) (p=0,10 <sup>b</sup> )	15% (3)

<sup>a</sup> Percentage complete remissie is gedefinieerd als de proportie patiënten met geen (0) klinisch zichtbare AK-laesies in het behandelgebied.  
<sup>b</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-test van Picato gel 150 mcg/g vergeleken met vehiculum gecorrigeerd voor anatomische locatie (gezicht/hoofdhuid) en land.  
<sup>c</sup> Patiënten bij wie de eerste behandelkuur niet leidde tot volledige remissie van alle AK's in het behandelgebied  
<sup>d</sup> Patiënten bij wie de eerste behandelkuur wel leidde tot volledige remissie en die een recidief hadden in het behandelgebied in week 26 of in week 44.

#### *Actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid, opeenvolgend gebruik na cryotherapie*

In een onderzoek met twee armen werden 329 volwassen patiënten met AK in het gezicht of op de hoofdhuid, drie weken na cryotherapie van alle zichtbare laesies in het behandelgebied, gerandomiseerd naar een behandeling met Picato gel 150 mcg/g of vehiculum. Patiënten met 4 tot 8 klinisch typische zichtbare discrete niet-hypertrofische en niet-hyperkeratotische AK-laesies binnen een aaneengesloten behandelgebied van 25 cm<sup>2</sup> werden geïnccludeerd in het onderzoek.

Elf weken na de uitgangssituatie, dat is 8 weken na Picato gel of vehiculum, was het percentage complete remissie 61% in de groep patiënten gerandomiseerd naar Picato gel en 49% in de groep patiënten gerandomiseerd naar vehiculum. Na 12 maanden was het percentage complete remissie in deze groepen respectievelijk 31% en 19%. Het percentage reductie van het aantal AK laesies in de Picato-groep was 83% na 11 weken en 57% na 12 maanden, terwijl het in de vehiculum-groep 78% na 11 weken en 42% na 12 maanden was. Het gemiddelde aantal AK's in de Picato-groep was 5,7 bij de uitgangssituatie, 0,8 na 11 weken en 0,9 na 12 maanden vergeleken met 5,8, 1,0 en 1,2 in de vehiculum-groep op deze tijdstippen.

De veiligheidsresultaten van het onderzoek waren vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van Picato gel 150 mcg/g als monotherapie.

#### *Ervaring met behandeling van een groter gebied*

In een dubbelblind vehiculumgecontroleerd onderzoek naar de systemische blootstelling werd Picato 500 mcg/g uit 4 tubes gedurende 2 achtereenvolgende dagen aangebracht op een aaneengesloten behandelgebied van 100 cm<sup>2</sup>. De uitkomsten lieten geen systemische absorptie zien. Picato 500 mcg/g werd goed verdragen als het werd aangebracht op een aaneengesloten behandelgebied van 100 cm<sup>2</sup> op de romp en ledematen.

In een dubbelblind, vehiculumgecontroleerd onderzoek bij patiënten met AK op de romp en ledematen werd een experimenteel product met ingenol-mebutaat-gel 600 mcg/g eenmaal daags aangebracht gedurende 2, 3, of 4 dagen op een huidoppervlakte van 250 cm<sup>2</sup>. De studie omvatte een grote groep

patiënten met ernstige beschadiging door de zon. 12/163 patiënten die werden behandeld met een experimenteel product met ingenol-mebutaat meldden 16 voorvallen van huidtumor binnen het behandelgebied (1 SCC, 1 Morbus Bowen en 14 keratoacanthomen volgens gecentraliseerde pathologische controle) ten opzichte van 0/61 in de vehiculumgroep.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Picato in alle subgroepen van pediatrische patiënten met actinische keratose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### Oudere patiënten

Van de 1165 met Picato behandelde patiënten in de klinische met ingenol-mebutaat-gel uitgevoerde onderzoeken van actinische keratose, waren 656 patiënten (56%) 65 jaar en ouder, terwijl 241 patiënten (21%) 75 jaar en ouder waren. Tussen de jongere en de oudere patiënten werden geen verschillen in werkzaamheid of veiligheid waargenomen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Het systemische farmacokinetische profiel van ingenol-mebutaat en zijn metabolieten is niet vastgesteld bij de mens vanwege de afwezigheid van kwantificeerbare bloedconcentraties na cutane toepassing.

Er werd geen systemische absorptie op of boven de onderste detectiegrens (0,1 ng/ml) gedetecteerd toen Picato 500 mcg/g uit 4 tubes eenmaal daags op 2 achtereenvolgende dagen werd aangebracht op een gebied van 100 cm<sup>2</sup> op de dorsale onderarm bij patiënten met actinische keratose.

Uitkomsten uit in-vitro-onderzoek tonen aan dat ingenol-mebutaat geen remmende of inducerende werking heeft op humane cytochroom P450-isovormen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Niet-klinisch veiligheidsonderzoek toonde aan dat cutaan aanbrengen van ingenol-mebutaat-gel goed wordt verdragen, waarbij eventueel optredende huidirritatie reversibel is en het risico van systemische toxiciteit verwaarloosbaar is onder de aanbevolen voorwaarden voor gebruik.

Bij ratten werd ingenol-mebutaat niet in verband gebracht met effecten op de foetale ontwikkeling bij intraveneuze doses tot 5 mcg/kg/dag (30 mcg/m<sup>2</sup>/dag). Bij konijnen kwamen geen belangrijke afwijkingen voor. In de foetussen van behandelde moederdieren werden kleine foetale afwijkingen of varianten waargenomen bij doses van 1 mcg/kg/dag (12 mcg/m<sup>2</sup>/dag).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Isopropylalcohol  
Hydroxyethylcellulose  
Citroenzuurmonohydraat  
Natriumcitraat  
Benzylalcohol  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Na eerste opening moeten de tubes weggegooid worden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Gelamineerde tubes voor eenmalig gebruik met binnenlaag van HDPE (high density polyethylene) en aluminium als barrièrelaag. HDPE-dop.

Picato 150 mcg/g gel is beschikbaar in een doos met 3 tubes met elk 0,47 g gel.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/796/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2012

Datum van de laatste verlenging: 13 juli 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Picato 500 microgram/gram gel

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram gel bevat 500 mcg ingenol-mebutaat. Elke tube bevat 235 mcg ingenol-mebutaat in 0,47 g gel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.  
Heldere kleurloze gel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Picato is geïndiceerd voor de cutane behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische keratose bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Actinische keratose op de romp en ledematen bij volwassenen*

Eén tube Picato 500 mcg/g gel (bevat 235 mcg ingenol-mebutaat) dient eenmaal daags gedurende 2 achtereenvolgende dagen op het aangedane gebied te worden aangebracht.

Het beste therapeutische effect kan ongeveer 8 weken na de behandeling worden beoordeeld.

Een herhaalde behandelkuur met Picato kan worden gegeven als er een incomplete respons wordt gezien bij een follow-uponderzoek na 8 weken, of als de laesies die verdwenen zijn bij dit onderzoek terugkomen bij volgende onderzoeken.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Picato bij pediatrische patiënten.

#### *Immuungecompromitteerde patiënten*

Er zijn geen klinische gegevens over behandeling van immuungecompromitteerde patiënten, maar systemische risico's worden niet verwacht aangezien ingenol-mebutaat niet systemisch geabsorbeerd wordt.

#### *Oudere patiënten*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

De inhoud van één tube is voldoende voor een te behandelen gebied van 25 cm<sup>2</sup> (bijvoorbeeld 5 cm x 5 cm). De tube is voor eenmalig gebruik en dient na gebruik te worden weggegooid (zie rubriek 6.6).

De gel dient uit de tube te worden geknepen op een vingertop en gelijkmatig uitgewreven te worden over het gehele te behandelen gebied; laat 15 minuten drogen. De inhoud van één tube dient gebruikt te worden voor één te behandelen gebied van 25 cm<sup>2</sup>.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

*Voor behandeling van de hals en nek:*

Als meer dan de helft van het te behandelen gebied in het bovenste deel van de hals of nek ligt, dient Picato 150 mcg/g gel gebruikt te worden volgens de dosering voor het gezicht en de hoofdhuid. Als meer dan de helft van het te behandelen gebied in het onderste gedeelte van de hals of nek ligt, dient Picato 500 mcg/g gel gebruikt te worden volgens de dosering voor de romp en ledematen.

Indien een gebied in het gezicht of op de hoofdhuid tegelijkertijd wordt behandeld met een ander gebied op de romp of ledematen dan moeten patiënten worden geadviseerd om ervoor te zorgen dat ze de juiste sterkte gebruiken. Zorg moet worden betracht om de Picato 500 mcg/g gel niet in het gezicht of op de hoofdhuid aan te brengen, omdat dit kan leiden tot een hogere incidentie van lokale huidreacties.

Patiënten dienen hun handen te wassen met water en zeep meteen na het aanbrengen van Picato en tussen lokale behandelingen, indien twee verschillende behandelgebieden verschillende sterkten vereisen. Als de handen worden behandeld mag alleen de vingertop worden gewassen waarmee de gel is aangebracht. Wassen en aanraken van het behandelde gebied dient vermeden te worden gedurende 6 uur na het aanbrengen van Picato. Na deze periode mag het behandelde gebied worden gewassen met milde zeep en water.

Picato mag niet aangebracht worden direct na het douchen of minder dan 2 uur voor het slapen gaan.

Na het aanbrengen van Picato mag het behandelde gebied niet worden bedekt met een afsluitend verband.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Contact met de ogen

Contact met de ogen kan chemische conjunctivitis en brandwonden op het hoornvlies veroorzaken. Patiënten dienen hun handen goed te wassen na het aanbrengen van de gel en na eventueel contact met het behandelde gebied, om te voorkomen dat er per ongeluk gel in de ogen terecht komt. Als contact met de ogen per ongeluk plaatsvindt, moeten deze onmiddellijk met een overvloedige hoeveelheid water gespoeld worden en dient de patiënt zo snel mogelijk medische hulp in te roepen. Na onbedoelde blootstelling aan het oog aan Picato kunnen oogaandoeningen, zoals oogpijn, ooglidooedeem en periorbitaal oedeem worden verwacht (zie rubriek 4.8).

#### Ingestie

Picato mag niet worden doorgeslikt. Als de gel per ongeluk wordt doorgeslikt moet de patiënt veel water drinken en medische hulp inroepen.

#### Algemeen

Het gebruik van Picato wordt pas aanbevolen als de huid na behandeling met eerdere geneesmiddelen of een chirurgische ingreep is genezen. Picato dient niet aangebracht te worden op open wonden of beschadigde huid, waar de huidbarrière niet intact is.

Picato dient niet gebruikt te worden rond de ogen, aan de binnenzijde van de neusgaten, aan de binnenzijde van de oren of op de lippen.

#### Lokale huidreacties

Na aanbrengen van Picato op de huid moeten lokale huidreacties worden verwacht zoals erytheem, schilferen/vervellen en korstvorming (zie rubriek 4.8). Lokale huidreacties zijn van voorbijgaande aard en treden doorgaans binnen 1 dag na het begin van de behandeling op; de maximale intensiteit treedt op tot 1 week na het einde van de behandeling. Lokale huidreacties verdwijnen meestal binnen 2 weken na het begin van de behandeling bij plekken op het gezicht en de hoofdhuid, en binnen 4 weken na het begin van de behandeling van plekken op de romp en ledematen. Het effect van de behandeling kan pas goed worden beoordeeld als de lokale huidreacties verdwenen zijn.

#### Blootstelling aan de zon

Er is onderzoek gedaan naar de effecten van ultraviolette bestraling van de huid na eenmalig of meervoudig aanbrengen van ingenol-mebutaat-gel 100 mcg/g. De ingenol-mebutaat-gel had geen fototoxische of fotoallergische effecten tot gevolg. Vanwege de aard van de aandoening dient blootstelling aan zonlicht (inclusief zonnelampen en zonnebanken) echter vermeden of tot een minimum beperkt te worden.

#### Keratoacanthoom, basaalcelcarcinoom, Morbus Bowen, plaveiselcelcarcinoom

Meldingen van keratoacanthomen, basaalcelcarcinoom, Morbus Bowen, plaveiselcelcarcinoom die voorkwamen in het te behandelen gebied, met een tijd tot optreden variërend van weken tot maanden na gebruik van ingenol-mebutaat-gel, werden ontvangen uit een post-autorisatie klinisch onderzoek (zie rubriek 5.1) en postmarketing. Ingenol-mebutaat dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van huidmaligniteiten. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen hun patiënten aan te raden om waakzaam te zijn voor eventuele laesies die zich in het te behandelen gebied ontwikkelen en om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien er laesies optreden.

#### Behandeling van actinische keratose

Van laesies die klinisch atypisch zijn voor actinische keratose of verdacht zijn voor maligniteit dient een biopsie genomen te worden om een geschikte behandeling te bepalen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aangezien Picato niet systemisch geabsorbeerd wordt, wordt de kans op interacties met systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk geacht.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ingenol-mebutaat bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek laten in geringe mate embryo-foetale toxiciteit zien (zie rubriek 5.3). Aangezien Picato niet systemisch geabsorbeerd wordt, is een risico voor mensen die een cutane behandeling met ingenol-mebutaat ondergaan onwaarschijnlijk. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Picato te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Aangezien Picato niet systemisch geabsorbeerd wordt, worden geen effecten op de pasgeborene/zuigeling verwacht. De zogende moeder dient te worden geïnstrueerd dat fysiek contact tussen haar pasgeborene/zuigeling en het behandelgebied vermeden moet worden gedurende 6 uur na aanbrengen van Picato.

#### Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met ingenol-mebutaat.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Picato heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn plaatselijke huidreacties, inclusief erytheem, schilferen/vervellen, korstvorming, zwelling, vesiculatie/pustulatie en erosie/ulceratie op de plek waar ingenol-mebutaat-gel is aangebracht, zie tabel 1 voor de MedDRA-termen. Na aanbrengen van ingenol-mebutaat ondervonden de meeste patiënten (>95%) één of meer lokale huidreacties. Infectie op de aanbrengplaats is gemeld bij de behandeling van het gezicht en de hoofdhuid.

##### Tabel met bijwerkingen

Tabel 1 geeft de blootstelling aan Picato 150 mcg/g of 500 mcg/g weer bij 499 patiënten met actinische keratose in vier vehiculumgecontroleerde fase 3-onderzoeken, waaraan in totaal 1002 patiënten deelnamen en postmarketingmeldingen. De patiënten kregen een lokale behandeling (gebied van 25 cm<sup>2</sup>) met Picato in concentraties van 150 mcg/g of 500 mcg/g of vehiculum eenmaal daags gedurende respectievelijk 3 of 2 achtereenvolgende dagen.

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen volgens MedDRA-systeem/orgaanklassen en anatomische locatie.

De frequenties zijn ingedeeld op basis van onderstaande conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Tabel 1 Bijwerkingen volgens MedDRA-systeem/orgaanklassen</b>		
	<b>Frequentie</b>	
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Gezicht en hoofdhuid</b>	<b>Romp en ledematen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		
Pustels op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Infectie op de toedieningsplaats	Vaak	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
Overgevoeligheid (waaronder angio-oedeem)	Soms	Soms
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Hoofdpijn	Vaak	
<b>Oogaandoeningen*</b>		
Ooglidoedeem	Vaak	
Periorbitaal oedeem	Vaak	
Chemische conjunctivitis, brandwonden op het hoornvlies**	Soms	Soms
Oogpijn	Soms	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
Erosie op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Blaasjes op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak



Zwelling op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Exfoliatie op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Korstvorming op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Erytheem op de toedieningsplaats	Zeer vaak	Zeer vaak
Pijn op de toedieningsplaats***	Zeer vaak	Vaak
Pruritus op de toedieningsplaats	Vaak	Vaak
Irritatie op de toedieningsplaats	Vaak	Vaak
Afscheiding op de toedieningsplaats	Soms	
Paresthesie op de toedieningsplaats	Soms	Soms
Ulcus op de toedieningsplaats	Soms	Soms
Pigmentveranderingen op de toedieningsplaats	Soms	Soms
Warmte op de toedieningsplaats		Soms
Littekenvorming op de toedieningsplaats	Zelden	Zelden

\*: Zwelling op de toedieningsplaats op het gezicht of de hoofdhuid kan uitzakken naar het gebied rond de ogen

\*\* : Onbedoelde blootstelling aan het oog: er zijn postmarketingmeldingen ontvangen van chemische conjunctivitis en brandwonden op het hoornvlies als gevolg van onbedoelde blootstelling aan het oog (zie rubrieken 4.2 en 4.4 voor het voorkomen van blootstelling aan het oog)

\*\*\*: Inclusief brandend gevoel op de toedieningsplaats.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De incidentie van lokale huidreacties die optraden met een incidentie van >1% bij zowel gezicht/hoofdhuid als romp/ledematen is respectievelijk: erytheem op de toedieningsplaats (94% en 92%), exfoliatie op de toedieningsplaats (85% en 90%), korstvorming op de toedieningsplaats (80% en 74%), zwelling op de toedieningsplaats (79% en 64%), blaasjes op de toedieningsplaats (13% en 20%), pustels op de toedieningsplaats (43% en 23%) en erosie op de toedieningsplaats (31% en 25%).

Ernstige lokale huidreacties traden op met een incidentie van 29% op het gezicht en de hoofdhuid en met een incidentie van 17% op de romp en ledematen. De incidentie van ernstige lokale huidreacties die optraden met een incidentie van >1% bij zowel gezicht/hoofdhuid als romp/ledematen is respectievelijk: erytheem op de toedieningsplaats (24% en 15%), exfoliatie op de toedieningsplaats (9% en 8%), korstvorming op de toedieningsplaats (6% en 4%), zwelling op de toedieningsplaats (5% en 3%) en pustels op de toedieningsplaats (5% en 1%).

#### Lange-termijn follow-up

198 patiënten die op dag 57 in complete remissie waren (184 behandeld met Picato en 14 met het vehiculum) werden nog 12 maanden gevolgd. In een ander onderzoek werden 329 patiënten, die eerst behandeld waren met cryotherapie in het gezicht/op de hoofdhuid gerandomiseerd na drie weken naar Picato 150 mcg/g (n=158) of vehiculum (n=150) gedurende 3 dagen in hetzelfde gebied. 149 Patiënten in de Picato-groep en 140 in de vehiculumgroep werden gevolgd gedurende 12 maanden. In een latere studie werden van de 450 patiënten, die eerst behandeld waren met Picato 150 mcg/g, 134 patiënten gerandomiseerd naar een tweede behandelkuur met Picato 150 mcg/g en deze patiënten werden gevolgd gedurende 12 maanden na de eerste behandeling.

Deze uitkomsten veranderden het veiligheidsprofiel van Picato niet (zie rubriek 5.1).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Overdosering met Picato geeft een verhoogde kans op lokale huidreacties. Behandeling van een overdosis bestaat uit behandeling van klinische symptomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antibiotica en chemotherapeutica voor dermatologisch gebruik, overige chemotherapeutica, ATC-code: D06BX02.

#### Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van ingenol-mebutaal bij actinische keratose is nog niet volledig gekarakteriseerd. *In-vivo*- en *in-vitro*modellen hebben een tweevoudig werkingsmechanisme voor de effecten van ingenol-mebutaat aangetoond: 1) inductie van celdood van lokale laesies en 2) stimulering van een inflammatoire respons, die gekenmerkt wordt door lokale productie van pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen en infiltratie van immunocompetente cellen.

#### Farmacodynamische effecten

De resultaten van twee klinische onderzoeken naar histologische effecten van ingenol-mebutaat laten zien dat lokaal aanbrengen van ingenol-mebutaal epidermale necrose en een sterke ontstekingsreactie in zowel de epidermis als de bovenste dermis van de behandelde huid induceert, gedomineerd door infiltrerende T-cellen, neutrofielen en macrofagen. Necrose in de dermis werd zelden waargenomen. In huidbiopsen van de behandelde gebieden wijzen genexpressieprofielen op ontstekingsreacties en reacties op verwonding, wat overeenkomt met histologische bevindingen. Niet-invasief onderzoek van de behandelde huid met confocale reflectie microscopie liet zien dat de huidveranderingen geïnduceerd door ingenol-mebutaat reversibel zijn, met een bijna volledige normalisatie van alle gemeten parameters op dag 57 na de behandeling, hetgeen ondersteund wordt door klinische bevindingen en onderzoek in dieren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Picato 150 mcg/g, aangebracht op het gezicht of de hoofdhuid op 3 achtereenvolgende dagen, werd onderzocht in twee dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde klinische onderzoeken met 547 volwassen patiënten. Ook werden de werkzaamheid en veiligheid van Picato 500 mcg/g, aangebracht op de romp en ledematen op 2 achtereenvolgende dagen, onderzocht in twee dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde klinische onderzoeken met 458 volwassen patiënten. Er vond een follow-upperiode van 8 weken plaats waarin de patiënten terugkwamen voor klinische observatie en controle van de veiligheid. De werkzaamheid, gemeten als volledige en gedeeltelijke remissie, evenals het mediane percentage reductie, werd op dag 57 beoordeeld (zie tabel 2).

De patiënten hadden 4 tot 8 klinisch karakteristieke, zichtbare, separate, niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofische actinische-keratoselaesies binnen een aaneengesloten behandelgebied van 25 cm<sup>2</sup> op het gezicht of de hoofdhuid, of op de romp of de ledematen. Op elke geplande aanbrengdag werd de onderzoeksgel op het gehele behandelgebied aangebracht.

De therapietrouw was hoog: 98% van de patiënten voltooidde deze onderzoeken.

De onderzochte patiënten waren 34 tot 89 jaar oud (gemiddeld respectievelijk 64 en 66 jaar voor de twee sterkten), en 94% had Fitzpatrick-huidtype I, II of III.

Op dag 57 hadden de patiënten die met Picato waren behandeld een grotere volledige en gedeeltelijke remissie dan patiënten die de vehiculum-gel gebruikten ( $p < 0,001$ ). Het mediane percentage reductie van de actinische-keratoselaesies was hoger in de groep die ingenol-mebutaat gebruikte in vergelijking met de vehiculumgroep (zie tabel 2).

	Gezicht en hoofdhuid		Romp en ledematen	
	Picato 150 mcg/g (n=277)	Vehiculum (n=270)	Picato 500 mcg/g (n=226)	Vehiculum (n=232)
Percentage volledige remissie <sup>a</sup>	42,2% <sup>d</sup>	3,7%	34,1% <sup>d</sup>	4,7%
Percentage gedeeltelijke remissie <sup>b</sup> ( $\geq 75\%$ )	63,9% <sup>d</sup>	7,4%	49,1% <sup>d</sup>	6,9%
Mediaan % reductie <sup>c</sup>	83%	0%	75%	0%

<sup>a</sup>Het percentage volledige remissie werd gedefinieerd als de proportie patiënten zonder klinisch zichtbare actinische-keratoselaesies op de behandelplek.  
<sup>b</sup>Het percentage gedeeltelijke remissie werd gedefinieerd als de proportie patiënten bij wie 75% of meer van de bij *aanvang* aanwezige actinische-keratoselaesies was verdwenen.  
<sup>c</sup>Mediaan percentage (%) reductie van actinische-keratoselaesies vergeleken met de *uitgangssituatie*.  
<sup>d</sup> $p < 0,001$ ; vergeleken met vehiculum door logistische regressie met behandeling, onderzoek en anatomische locatie.

De mate van werkzaamheid verschilde tussen de afzonderlijke anatomische locaties. Binnen elke locatie was het percentage volledige en gedeeltelijke remissie hoger in de groep behandeld met ingenol-mebutaat dan in de vehiculumgroep (zie tabel 3 en 4).

	Volledige remissie		Gedeeltelijke remissie ( $\geq 75\%$ )	
	Picato 150 mcg/g (n=277)	Vehiculum (n=270)	Picato 150 mcg/g (n=277)	Vehiculum (n=270)
Gezicht	104/220 47% (41-54%)	9/220 4% (2-8%)	157/220 71% (65-77%)	18/220 8% (5-13%)
Hoofdhuid	13/57 23% (13-36%)	1/50 2% (0-11%)	20/57 35% (23-49%)	2/50 4% (1-14%)

	Volledige remissie		Gedeeltelijke remissie ( $\geq 75\%$ )	
	Picato 500 mcg/g (n=226)	Vehiculum (n=232)	Picato 500 mcg/g (n=226)	Vehiculum (n=232)
Arm	49/142 35% (27-43%)	7/149 5% (2-9%)	75/142 53% (44-61%)	11/149 7% (4-13%)
Handrug	10/54 19% (9-31%)	0/56 0% (0-6%)	16/54 30% (18-44%)	1/56 2% (0-10%)
Thorax	11/14 79% (49-95%)	2/11 18% (2-52%)	12/14 86% (57-98%)	2/11 18% (2-52%)

Overig <sup>a</sup>	7/16 44% (20-70%)	2/16 13% (2-38%)	8/16 50% (25-75%)	2/16 13% (2-38%)
<sup>a</sup> Overig omvat schouder, rug, been.				

De veiligheid van Picato 150 mcg/g behandeling gedurende 3 dagen of Picato 500 mcg/g behandeling gedurende 2 dagen werd beoordeeld tot dag 57, de meerderheid van de gemelde bijwerkingen en lokale huidreacties was mild tot matig in intensiteit en alle herstelden zonder sequelae.

Er werden statistisch significante verschillen waargenomen in door de patiënten gerapporteerde uitkomsten ten gunste van patiënten die Picato kregen in vergelijking met degenen die een vehiculum-gel kregen. Bij de ingenol-mebutaatgroepen werden, in vergelijking met de vehiculumgroepen ( $p < 0,001$ ), hogere gemiddelde algehele patiënttevredenheidsscores gemeten met de Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), wat duidt op een grotere algemene tevredenheid.

#### *Werkzaamheid op de lange termijn*

Drie prospectieve, observationele lange-termijn 1 jaar durende follow-uponderzoeken werden uitgevoerd om de blijvende werkzaamheid te beoordelen op basis van recidiverende actinische-keratoselaesies in het behandelgebied, evenals de veiligheid bij patiënten die met Picato werden behandeld. Eén onderzoek omvatte patiënten die waren behandeld met Picato 150 mcg/g op het gezicht of de hoofdhuid gedurende 3 dagen, en twee onderzoeken omvatten patiënten die behandeld waren met Picato 500 mcg/g op de romp of ledematen gedurende 2 dagen. Alleen die patiënten bij wie de behandelplekken volledig in remissie waren aan het einde van de fase 3-onderzoeken (dag 57) kwamen in aanmerking voor lange-termijn follow-up. De patiënten werden elke 3 maanden gevolgd gedurende 12 maanden (zie tabel 5).

	<b>Picato 150 mcg/g gel Gezicht en hoofdhuid (n=108)</b>	<b>Picato 500 mcg/g gel Romp en ledematen (n=76<sup>c</sup>)</b>
Recidiefpercentage na 12 maanden KM schatting (95% BI) <sup>a</sup>	53,9% (44,6-63,7)	56,0% (45,1-67,6)
Recidiefpercentage <sup>b</sup> op grond van laesies na 12 maanden Gemiddelde (SD)	12,8% (19,1)	13,2% (23,0)

<sup>a</sup>Het recidiefpercentage is de Kaplan-Meier (KM) schatting op de beoogde onderzoeksdatum van het bezoek, uitgedrukt als percentage (95% BI). Recidivering werd gedefinieerd als een vastgestelde actinische-keratoselaesie in het eerdere behandelgebied bij patiënten bij wie het gebied op dag 57 in de voorgaande fase 3-onderzoeken volledig genezen was.

<sup>b</sup>Het op laesies gebaseerde recidiefpercentage bij elke patiënt is gedefinieerd als de ratio van het aantal actinische-keratoselaesies na 12 maanden t.o.v. het aantal laesies *bij aanvang* van het onderzoek in de voorgaande fase 3-onderzoeken.

<sup>c</sup>38 van deze proefpersonen werden eerder behandeld in een vehiculumgecontroleerd fase 3-onderzoek en 38 proefpersonen werden eerder behandeld in een ongecontroleerd fase 3-onderzoek.

#### *Risico van progressie naar plaveiselcelcarcinoom*

Aan het eind van het onderzoek (dag 57) was het percentage plaveiselcelcarcinomen (SCC) in het behandelgebied bij patiënten die ingenol-mebutaat-gel kregen (0,3%, 3 van de 1165 patiënten) vergelijkbaar met dat bij de vehiculumgroep (0,3%, 2 van de 632 patiënten) in klinisch onderzoek naar actinische keratose uitgevoerd met ingenol-mebutaat-gel.

In de drie prospectieve, observationele lange-termijn 1 jaar durende follow-uponderzoeken werd in het behandelgebied bij geen van de patiënten (0 van 184 patiënten die eerder behandeld waren met ingenol-mebutaat-gel) SCC gemeld.

#### *Ervaring met meer dan één behandelkuur*

In een dubbelblind vehiculumgecontroleerd onderzoek werden maximaal twee behandelkuren met Picato 150 mcg/g aangebracht bij 450 patiënten met 4-8 AK's in een behandelgebied van 25 cm<sup>2</sup> op het gezicht of de hoofdhuid. Patiënten bij wie de eerste behandelkuur na 8 weken niet leidde tot een complete remissie van alle AK's in het behandelgebied, werden gerandomiseerd naar een andere behandelkuur met Picato of vehiculum. Patiënten bij wie de eerste behandelkuur wel leidde tot complete remissie werden gezien na 26 en 44 weken en gerandomiseerd naar een tweede behandelkuur als zij een recidief hadden in het behandelde veld. Bij alle patiënten werd 8 weken na de randomisatie de effectiviteit beoordeeld. De eerste behandelkuur, die ongeblindeerd werd aangebracht, leidde tot een percentage volledige remissie van 62% (277/450). De resultaten van de gerandomiseerde en geblindeerde tweede behandeling zijn weergegeven in tabel 6.

<b>Tabel 6 Complete remissie<sup>a</sup> van het behandelde veld, 8 weken na randomisatie en maand 12</b>				
	<b>Veld recalcitrant<sup>c</sup></b>		<b>Veld recidief<sup>d</sup></b>	
	<b>Picato 150 mcg/g gel (n= 92)</b>	<b>Vehiculum (n=49)</b>	<b>Picato 150 mcg/g gel (n=42)</b>	<b>Vehiculum (n=20)</b>
8 weken na randomisatie	47% (43) (p=0,001 <sup>b</sup> )	18% (9)	60% (25) (p=0,013 <sup>b</sup> )	25% (5)
Maand 12	18% (17) (p=0,016 <sup>b</sup> )	4% (2)	31% (13) (p=0,10 <sup>b</sup> )	15% (3)

<sup>a</sup> Percentage complete remissie is gedefinieerd als de proportie patiënten met geen (0) klinisch zichtbare AK-laesies in het behandelgebied.  
<sup>b</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-test van Picato gel 150 mcg/g vergeleken met vehiculum gecorrigeerd voor anatomische locatie (gezicht/hoofdhuid) en land.  
<sup>c</sup> Patiënten bij wie de eerste behandelkuur niet leidde tot volledige remissie van alle AK's in het behandelgebied  
<sup>d</sup> Patiënten bij wie de eerste behandelkuur wel leidde tot volledige remissie en die een recidief hadden in het behandelgebied in week 26 of in week 44.

#### *Actinische keratose in het gezicht en op de hoofdhuid, opeenvolgend gebruik na cryotherapie*

In een onderzoek met twee armen werden 329 volwassen patiënten met AK in het gezicht of op de hoofdhuid, drie weken na cryotherapie van alle zichtbare laesies in het behandelgebied, gerandomiseerd naar een behandeling met Picato gel 150 mcg/g of vehiculum. Patiënten met 4 tot 8 klinisch typische zichtbare discrete niet-hypertrofische en niet-hyperkeratotische AK-laesies binnen een aaneengesloten behandelgebied van 25 cm<sup>2</sup> werden geïnccludeerd in het onderzoek.

Elf weken na de uitgangssituatie, dat is 8 weken na Picato gel of vehiculum, was het percentage complete remissie 61% in de groep patiënten gerandomiseerd naar Picato gel en 49% in de groep patiënten gerandomiseerd naar vehiculum. Na 12 maanden was het percentage complete remissie in deze groepen respectievelijk 31% en 19%. Het percentage reductie van het aantal AK laesies in de Picato-groep was 83% na 11 weken en 57% na 12 maanden, terwijl het in de vehiculum-groep 78% na 11 weken en 42% na 12 maanden was. Het gemiddelde aantal AK's in de Picato-groep was 5,7 bij de uitgangssituatie, 0,8 na 11 weken en 0,9 na 12 maanden vergeleken met 5,8, 1,0 en 1,2 in de vehiculum-groep op deze tijdstippen.

De veiligheidsresultaten van het onderzoek waren vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van Picato gel 150 mcg/g als monotherapie.

#### *Ervaring met behandeling van een groter gebied*

In een dubbelblind vehiculumgecontroleerd onderzoek naar de systemische blootstelling werd Picato 500 mcg/g uit 4 tubes gedurende 2 achtereenvolgende dagen aangebracht op een aaneengesloten behandelgebied van 100 cm<sup>2</sup>. De uitkomsten lieten geen systemische absorptie zien. Picato 500 mcg/g werd goed verdragen als het werd aangebracht op een aaneengesloten behandelgebied van 100 cm<sup>2</sup> op de romp en ledematen.

In een dubbelblind, vehiculumgecontroleerd onderzoek bij patiënten met AK op de romp en ledematen werd een experimenteel product met ingenol-mebutaat-gel 600 mcg/g eenmaal daags aangebracht gedurende 2, 3, of 4 dagen op een huidoppervlakte van 250 cm<sup>2</sup>. De studie omvatte een grote groep

patiënten met ernstige beschadiging door de zon. 12/163 patiënten die werden behandeld met een experimenteel product met ingenol-mebutaat meldden 16 voorvallen van huidtumor binnen het behandelgebied (1 SCC, 1 Morbus Bowen en 14 keratoacanthomen volgens gecentraliseerde pathologische controle) ten opzichte van 0/61 in de vehiculumgroep.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Picato in alle subgroepen van pediatrische patiënten met actinische keratose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### Oudere patiënten

Van de 1165 met Picato behandelde patiënten in de klinische met ingenol-mebutaat-gel uitgevoerde onderzoeken van actinische keratose waren 656 patiënten (56%) 65 jaar en ouder, terwijl 241 patiënten (21%) 75 jaar en ouder waren. Tussen de jongere en de oudere patiënten werden geen verschillen in werkzaamheid of veiligheid waargenomen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Het systemische farmacokinetische profiel van ingenol-mebutaat en zijn metabolieten is niet vastgesteld bij de mens vanwege de afwezigheid van kwantificeerbare bloedconcentraties na cutane toepassing.

#### Absorptie

Er werd geen systemische absorptie op of boven de onderste detectiegrens (0,1 ng/ml) gedetecteerd toen Picato 500 mcg/g uit 4 tubes eenmaal daags op 2 achtereenvolgende dagen werd aangebracht op een gebied van 100 cm<sup>2</sup> op de dorsale onderarm bij patiënten met actinische keratose.

Uitkomsten uit in-vitro-onderzoek tonen aan dat ingenol-mebutaat geen remmende of inducerende werking heeft op humane cytochroom P450-isovormen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Niet-klinisch veiligheidsonderzoek toonde aan dat cutaan aanbrengen van ingenol-mebutaat-gel goed wordt verdragen, waarbij eventueel optredende huidirritatie reversibel is en het risico van systemische toxiciteit verwaarloosbaar is onder de aanbevolen voorwaarden voor gebruik.

Bij ratten werd ingenol-mebutaat niet in verband gebracht met effecten op de foetale ontwikkeling bij intraveneuze doses tot 5 mcg/kg/dag (30 mcg/m<sup>2</sup>/dag). Bij konijnen kwamen geen belangrijke afwijkingen voor. In de foetussen van behandelde moederdieren werden kleine foetale afwijkingen of varianten waargenomen bij doses van 1 mcg/kg/dag (12 mcg/m<sup>2</sup>/dag).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Isopropylalcohol  
Hydroxyethylcellulose  
Citroenzuurmonohydraat  
Natriumcitraat  
Benzylalcohol  
Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Na eerste opening moeten de tubes weggegooid worden.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Gelamineerde tubes voor eenmalig gebruik met binnenlaag van HDPE (high density polyethylene) en aluminium als barrièrelaag. HDPE-dop.

Picato 500 mcg/g gel is beschikbaar in een doos met 2 tubes met elk 0,47 g gel.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/796/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2012

Datum van laatste verlenging: 13 juli 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

**BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (post-authorisation safety study, PASS): Om de incidentie van huidmaligniteit in het behandelgebied verder te onderzoeken, in het bijzonder plaveiselcelcarcinoom, dient de vergunninghouder een gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde studie uit te voeren bij patiënten behandeld met ingenol-mebutaat over een periode van minstens 18	

<p>maanden opvolging, en moet hij de resultaten indienen. De studie moet gebaseerd zijn op een overeengekomen protocol.</p> <p>Het finale studierapport moet ten laatste worden ingediend op:</p>	<p>31 december 2024</p>
<p>Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Om het percentage huidmaligniteiten (plaveiselcelcarcinoom, Morbus Bowen, basaalcelcarcinoom, keratoacanthoom, maligne melanoom) te onderzoeken bij patiënten met actinische keratose die behandeld worden met ingenol-mebutaat, dient de vergunninghouder een cohortstudie uit te voeren waarbij patiënten die behandeld werden met ingenol-mebutaat worden vergeleken met patiënten die andere behandelingen voor actinische keratose ondergingen.</p> <p>Het finale studierapport moet ten laatste worden ingediend op:</p>	<p>31 december 2020</p>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. ETIKETTERING**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VAN 150 mcg/g GEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Picato 150 microgram/g gel  
ingenol-mebutaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

Elke gram gel bevat 150 microgram ingenol-mebutaat. Elke tube bevat 70 microgram ingenol-mebutaat in 0,47 g gel.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Isopropylalcohol  
Hydroxyethylcellulose  
Citraenzuurmonohydraat  
Natriumcitraat  
Benzylalcohol  
Gezuiverd water

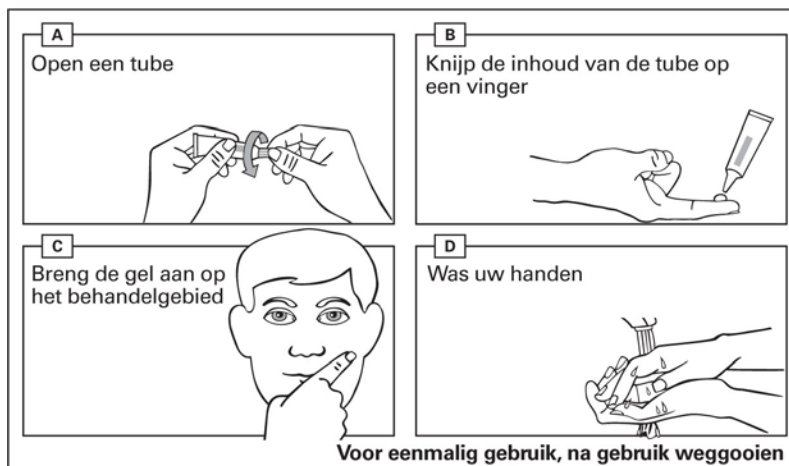
**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

gel  
3 tubes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor eenmalig gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Cutaan gebruik

*Wordt afgedrukt aan de binnenzijde van de sluiting van het doosje:*



**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/796/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Picato 150 mcg/g

**17. UNIEKE IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VAN 500 mcg/g GEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Picato 500 microgram/g gel  
ingenol-mebutaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

Elke gram gel bevat 500 microgram ingenol-mebutaat. Elke tube bevat 235 microgram ingenol-mebutaat in 0,47 g gel.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Isopropylalcohol  
Hydroxyethylcellulose  
Citraenzuurmonohydraat  
Natriumcitraat  
Benzylalcohol  
Gezuiverd water

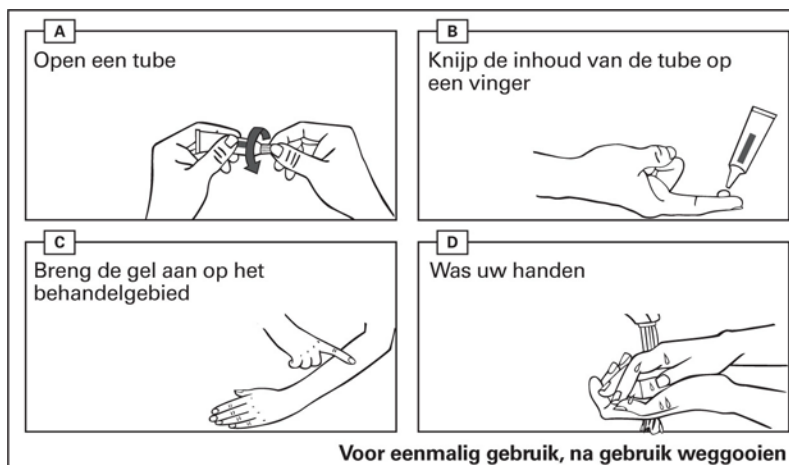
**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

gel  
2 tubes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor eenmalig gebruik  
Voor gebruik de bijsluiters lezen.  
Cutaan gebruik

*Wordt afgedrukt aan de binnenzijde van de sluiting van het doosje:*





**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/796/002

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Picato 500 mcg/g

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TUBE 150 mcg/g GEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Picato 150 mcg/g gel  
ingenol-mebutaat  
Cutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,47 g

**6. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TUBE 500 mcg/g GEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Picato 500 mcg/g gel  
ingenol-mebutaat  
Cutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,47 g

**6. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Picato 150 microgram/gram gel** ingenol-mebutaat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Picato en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Picato en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Picato bevat de werkzame stof ingenol-mebutaat.  
Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de plaatselijke behandeling (op de huid) van actinische keratose, ook wel zonnekeratose genoemd, bij volwassenen. Actinische keratosen zijn ruwe plekken op de huid die voorkomen bij mensen die in de loop van hun leven te veel aan de zon zijn blootgesteld. Picato 150 microgram/gram gel wordt gebruikt voor actinische keratose op het gezicht en de hoofdhuid.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Zorg ervoor dat Picato niet in uw ogen komt. Was uw handen goed nadat u de gel heeft aangebracht. Was uw handen opnieuw als u per ongeluk het gebied aanraakt waar u de gel heeft aangebracht. Let op dat u geen gel overbrengt van het behandelende gebied naar uw ogen. Bij onbedoeld contact met de ogen dient u de gel te verwijderen door overvloedig met water te spoelen en zo snel mogelijk medische hulp te zoeken.
- Slik dit geneesmiddel niet door. Drink veel water als u dit geneesmiddel per ongeluk heeft doorgeslikt en zoek medische hulp.
- Zorg dat uw huid hersteld is van andere behandelingen of operaties voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken. Breng Picato niet aan op open wonden of een beschadigde huid.
- Gebruik dit geneesmiddel niet inwendig, in het gebied rond de ogen, aan de binnenkant van de neusgaten, de binnenkant van het oor of op de lippen.
- Vermijd zonlicht zo veel mogelijk (inclusief zonnelampen en zonnebanken).

- Wees waakzaam voor eventuele nieuwe schilferige rode plekken, open zweren, verheven of wrachtige uitgroeiingen binnen het te behandelen gebied. Mocht dit zich voordoen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- Dit geneesmiddel is bedoeld voor de behandeling van één gebied van 25 cm<sup>2</sup> gedurende drie dagen.
- Breng niet meer gel aan dan uw dokter heeft geadviseerd.
- Na behandeling met dit geneesmiddel kunt u lokale huidreacties verwachten, zoals roodheid en zwelling (zie rubriek 4). Neem contact op met uw arts als deze lokale huidreacties ernstig worden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Actinische keratose komt niet voor bij kinderen en dit geneesmiddel mag niet bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar worden gebruikt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Picato nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u al eerder Picato of andere gelijksoortige geneesmiddelen heeft gebruikt, vertel dat dan uw arts voordat u met de behandeling begint.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U dient het gebruik van Picato te vermijden tijdens de zwangerschap.

Als u borstvoeding geeft moet u aanraking van de baby met het behandelgebied vermijden gedurende 6 uur na aanbrengen van dit geneesmiddel.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geen effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

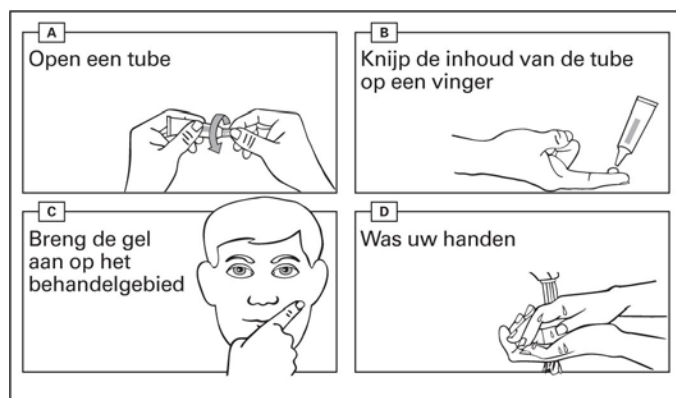
Als er twee verschillende sterkten zijn voorgeschreven voor de behandeling van twee verschillende gebieden dan moet u ervoor zorgen dat u de voorgeschreven sterkte gebruikt op het juiste gebied. Breng de 500 microgram/g gel niet aan op het gezicht of de hoofdhuid, aangezien dit kan leiden tot intense lokale huidreacties.

- De behandeling van actinische keratose op het gezicht en de hoofdhuid is één tube Picato 150 microgram/g gel (bevat 70 microgram ingenol-mebutaat) eenmaal daags gedurende 3 achtereenvolgende dagen.

### Instructies voor gebruik:

- Open een nieuwe tube elke keer dat u dit geneesmiddel gaat gebruiken. Verwijder de dop van de tube vlak voor gebruik.
- Knijp de gel van één tube op een vingertop.
- Breng de inhoud van één tube aan op één gebied van 25 cm<sup>2</sup> (bijvoorbeeld 5 cm x 5 cm).
- Wrijf de gel zachtjes in op het behandelgebied.
- Laat de plek 15 minuten drogen. Vermijd aanraking van de behandelde plek gedurende 6 uur nadat u het geneesmiddel heeft aangebracht.

- Was uw handen met water en zeep meteen na aanbrengen van de gel en ook tussen behandelingen indien er twee verschillende sterkten zijn voorgeschreven voor twee verschillende behandelgebieden.
- Breng dit geneesmiddel niet meteen aan na het douchen of minder dan 2 uur voordat u gaat slapen.
- Was de plekken waar u de gel heeft aangebracht niet gedurende minimaal 6 uur na aanbrengen.
- Gedurende 6 uur na aanbrengen van de gel mag uzelf, iemand anders of een huisdier de behandelde plekken niet aanraken.
- Bedek de behandelde plek niet met een lucht- of waterdicht verband na aanbrengen van dit geneesmiddel.
- Het volledige effect van Picato kan ongeveer 8 weken na behandeling worden beoordeeld.



#### **Als u Picato gebruikt voor behandeling van hals en nek**

Als meer dan de helft van het te behandelen gebied in het *bovenste* deel van de hals of nek ligt:

- Gebruik Picato 150 microgram/g gel (gezicht en hoofdhuid)

Als meer dan de helft van het te behandelen gebied in het *onderste* gedeelte van de hals of nek ligt:

- Gebruik Picato 500 microgram/g gel (romp en ledematen)

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Was het gebied met zeep en water. Neem contact op met uw arts of apotheker als u ernstige huidreacties ervaart.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem contact op met uw arts of apotheker als u vergeten bent om dit middel te gebruiken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een allergische reactie ondervindt die zwelling van de mond, de tong of de keel kan omvatten bij het gebruik van dit geneesmiddel. Deze bijwerking komt soms voor.

Na gebruik van dit geneesmiddel wordt de huid van het behandelde gebied waarschijnlijk rood, schilferig en er komen korstjes op. Deze bijwerkingen treden meestal op binnen één dag na het aanbrengen van dit geneesmiddel. De bijwerkingen kunnen nog verergeren gedurende maximaal 1 week nadat u met dit middel bent gestopt. Ze verbeteren meestal binnen 2 weken na het starten van de behandeling.



De huid van het behandelde gebied kan geïnfecteerd raken (dit is een vaak gemelde bijwerking, die kan voorkomen bij tot 1 op de 10 mensen bij de behandeling van het gezicht en de hoofdhuid).

Zwelling op de toedieningsplaats komt zeer vaak voor (is gemeld bij meer dan 1 op de 10 mensen). Zwelling op de toedieningsplaats op het gezicht of de hoofdhuid kan uitzakken naar het gebied rond de ogen.

Als de verschijnselen die hierboven beschreven zijn erger worden in de eerste week nadat u gestopt bent met het gebruik van dit geneesmiddel, of als er pus uit komt dan heeft u een misschien een infectie en moet u uw arts of apotheker raadplegen.

### **De meest voorkomende bijwerkingen bij behandeling van het gezicht en de hoofdhuid:**

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen op het behandelgebied (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Een deel van de buitenste huidlaag kan verdwijnen (erosie)
- Blaren (blaasjes, puistjes)
- Vervelling (exfoliatie)
- Korstjes
- Roodheid als gevolg van verwijding van de kleine bloedvaten (erytheem)
- Pijn (inclusief brandend gevoel op de toedieningsplaats)

### **De meest voorkomende bijwerkingen bij behandeling van de romp en ledematen:**

#### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen op het behandelgebied (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Een deel van de buitenste huidlaag kan verdwijnen (erosie)
- Blaren (blaasjes, puistjes)
- Vervelling (exfoliatie)
- Korstjes
- Roodheid als gevolg van verwijding van de kleine bloedvaten (erytheem)

### **Andere mogelijke bijwerkingen bij behandeling van het gezicht en de hoofdhuid:**

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Jeuk (pruritus)
- Irritatie

Andere bijwerkingen:

- Zwelling van het gebied rond de ogen (periorbitaal oedeem)
- Zwelling (oedeem) van uw ooglid
- Hoofdpijn

#### **Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Tintelingen of gevoelloosheid (paresthesie)
- Open zweertjes (ulcus)
- Wondvocht
- Verandering van de kleur van de huid (pigmentatieverandering)

Andere bijwerkingen:

- Oogpijn
- Schade of irritatie aan het oppervlak van het oog (hoornvlies, oogbindvlies) na onbedoelde blootstelling

**Zeldzaam voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Littekenvorming

**Andere mogelijke bijwerkingen bij behandeling van de romp en ledematen:**

**Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Jeuk (pruritus)
- Irritatie
- Pijn (inclusief brandend gevoel op de toedieningsplaats)

**Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Tintelingen of gevoelloosheid (paresthesie)
- Open zweertjes (ulcus)
- Verandering van de kleur van de huid (pigmentatieverandering)
- Warmte

Andere bijwerkingen:

- Schade of irritatie aan het oppervlak van het oog (hoornvlies, oogbindvlies) na onbedoelde blootstelling

**Zeldzaam voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Littekenvorming

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt deze bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de tube na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Voor eenmalig gebruik. Na openen de tubes niet opnieuw gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ingenol-mebutaat. Elke gram gel bevat 150 microgram ingenol-mebutaat. Elke tube bevat 70 microgram ingenol-mebutaat in 0,47 g gel.

- De andere stoffen in dit middel zijn isopropylalcohol, hydroxyethylcellulose, citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, benzylalcohol, gezuiverd water.

### **Hoe ziet Picato eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Picato 150 microgram/g gel is helder en kleurloos, en elk doosje bevat 3 tubes met elk 0,47 g gel.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

LEO Pharma N.V./S.A.  
Tel/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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

LEO Pharma Romania  
Tel: +40 213121963

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

---

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Picato 500 microgram/gram gel** ingenol-mebutaat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Picato en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Picato en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Picato bevat de werkzame stof ingenol-mebutaat.  
Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de plaatselijke behandeling (op de huid) van actinische keratose, ook wel zonnekeratose genoemd, bij volwassenen. Actinische keratosen zijn ruwe plekken op de huid die voorkomen bij mensen die in de loop van hun leven te veel aan de zon zijn blootgesteld. Picato 500 microgram/gram gel wordt gebruikt voor actinische keratose op het lichaam, de armen, handen en benen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Zorg ervoor dat Picato niet in uw ogen komt. Was uw handen goed nadat u de gel heeft aangebracht. Was uw handen opnieuw als u per ongeluk het gebied aanraakt waar u de gel heeft aangebracht. Let op dat u geen gel overbrengt van het behandelende gebied naar uw ogen. Bij onbedoeld contact met de ogen dient u de gel te verwijderen door overvloedig met water te spoelen en zo snel mogelijk medische hulp te zoeken.
- Slik dit geneesmiddel niet door. Drink veel water als u dit geneesmiddel per ongeluk heeft doorgeslikt en zoek medische hulp.
- Zorg dat uw huid hersteld is van andere behandelingen of operaties voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken. Breng Picato niet aan op open wonden of een beschadigde huid.
- Gebruik dit geneesmiddel niet inwendig, in het gebied rond de ogen, aan de binnenkant van de neusgaten, de binnenkant van het oor of op de lippen.
- Vermijd zonlicht zo veel mogelijk (inclusief zonnelampen en zonnebanken).

- Wees waakzaam voor eventuele nieuwe schilferige rode plekken, open zweren, verheven of wrachtige uitgroeiingen binnen het te behandelen gebied. Mocht dit zich voordoen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- Dit geneesmiddel is bedoeld voor de behandeling van één gebied van 25 cm<sup>2</sup> gedurende twee dagen.
- Breng niet meer gel aan dan uw dokter heeft geadviseerd.
- Na behandeling met dit geneesmiddel kunt u lokale huidreacties verwachten, zoals roodheid en zwelling (zie rubriek 4). Neem contact op met uw arts als deze lokale huidreacties ernstig worden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Actinische keratose komt niet voor bij kinderen en dit geneesmiddel mag niet bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar worden gebruikt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Picato nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u al eerder Picato of andere gelijksoortige geneesmiddelen heeft gebruikt, vertel dat dan uw arts voordat u met de behandeling begint.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U dient het gebruik van Picato te vermijden tijdens de zwangerschap.

Als u borstvoeding geeft moet u aanraking van de baby met het behandelgebied vermijden gedurende 6 uur na aanbrengen van dit geneesmiddel.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geen effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als er twee verschillende sterkten zijn voorgeschreven voor de behandeling van twee verschillende gebieden dan moet u ervoor zorgen dat u de voorgeschreven sterkte gebruikt op het juiste gebied.

Breng de 500 microgram/g gel niet aan op het gezicht of de hoofdhuid, aangezien dit kan leiden tot intense lokale huidreacties.

- De behandeling van actinische keratose op het lichaam, de handen en benen is één tube Picato 500 microgram/g gel (bevat 235 microgram ingenol-mebutaat) eenmaal daags gedurende 2 achtereenvolgende dagen.

### Instructies voor gebruik:

- Open een nieuwe tube elke keer dat u dit geneesmiddel gaat gebruiken. Verwijder de dop van de tube vlak voor gebruik.
- Knijp de gel van één tube op een vingertop.
- Breng de inhoud van één tube aan op één gebied van 25 cm<sup>2</sup> (bijvoorbeeld 5 cm x 5 cm).
- Wrijf de gel zachtjes in op het behandelgebied.
- Laat de plek 15 minuten drogen. Vermijd aanraking van de behandelde plek gedurende 6 uur nadat u het geneesmiddel heeft aangebracht.
- Was uw handen met water en zeep meteen na aanbrengen van de gel en ook tussen behandelingen indien er twee verschillende sterkten zijn voorgeschreven voor twee

verschillende behandelgebieden. Als u uw handen behandelt mag u alleen de vingertop wassen waarmee u de gel heeft aangebracht.

- Breng dit geneesmiddel niet meteen aan na het douchen of minder dan 2 uur voordat u gaat slapen.
- Was de plekken waar u de gel heeft aangebracht niet gedurende minimaal 6 uur na aanbrengen.
- Gedurende 6 uur na aanbrengen van de gel mag uzelf, iemand anders of een huisdier de behandelde plekken niet aanraken.
- Bedek de behandelde plek niet met een lucht- of waterdicht verband na aanbrengen van dit geneesmiddel.
- Het volledige effect van Picato kan ongeveer 8 weken na behandeling worden beoordeeld.



#### **Als u Picato gebruikt voor behandeling van hals en nek**

Als meer dan de helft van het te behandelen gebied in het *bovenste* deel van de hals of nek ligt:

- Gebruik Picato 150 microgram/g gel (gezicht en hoofdhuid)

Als meer dan de helft van het te behandelen gebied in het *onderste* deel van de hals of nek ligt:

- Gebruik Picato 500 microgram/g gel (romp en ledematen)

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Was het gebied met zeep en water. Neem contact op met uw arts of apotheker als u ernstige huidreacties ervaart.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem contact op met uw arts of apotheker als u vergeten bent om dit middel te gebruiken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een allergische reactie ondervindt die zwelling van de mond, de tong of keel kan omvatten bij het gebruik van dit geneesmiddel. Deze bijwerking komt soms voor.

Na gebruik van dit geneesmiddel wordt de huid van het behandelde gebied waarschijnlijk rood, schilferig en er komen korstjes op. Deze bijwerkingen treden meestal op binnen één dag na het aanbrengen van dit geneesmiddel. De bijwerkingen kunnen nog verergeren gedurende maximaal 1 week nadat u met dit middel bent gestopt. Ze verbeteren meestal binnen 4 weken na het starten van de behandeling.

De huid van het behandelde gebied kan geïnfecteerd raken (dit is een vaak gemelde bijwerking, die kan voorkomen bij tot 1 op de 10 mensen bij de behandeling van het gezicht en de hoofdhuid).

Zwelling op de toedieningsplaats komt zeer vaak voor (is gemeld bij meer dan 1 op de 10 mensen).  
Zwelling op de toedieningsplaats op het gezicht of de hoofdhuid kan uitzakken naar het gebied rond de ogen.

Als de verschijnselen die hierboven beschreven zijn erger worden in de eerste week nadat u gestopt bent met het gebruik van dit geneesmiddel, of als er pus uit komt dan heeft u een misschien een infectie en moet u uw arts of apotheker raadplegen.

#### **De meest voorkomende bijwerkingen bij behandeling van het gezicht en de hoofdhuid:**

##### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen op het behandelgebied (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Een deel van de buitenste huidlaag kan verdwijnen (erosie)
- Blaren (blaasjes, puistjes)
- Vervelling (exfoliatie)
- Korstjes
- Roodheid als gevolg van verwijding van de kleine bloedvaten (erytheem)
- Pijn (inclusief brandend gevoel op de toedieningsplaats)

#### **De meest voorkomende bijwerkingen bij behandeling van de romp en ledematen:**

##### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen op het behandelgebied (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Een deel van de buitenste huidlaag kan verdwijnen (erosie)
- Blaren (blaasjes, puistjes)
- Vervelling (exfoliatie)
- Korstjes
- Roodheid als gevolg van verwijding van de kleine bloedvaten (erytheem)

#### **Andere mogelijke bijwerkingen bij behandeling van het gezicht en de hoofdhuid:**

##### **Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Jeuk (pruritus)
- Irritatie

Andere bijwerkingen:

- Zwelling van het gebied rond de ogen (periorbitaal oedeem)
- Zwelling (oedeem) van uw ooglid
- Hoofdpijn

##### **Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Tintelingen of gevoelloosheid (paresthesie)
- Open zweertjes (ulcus)
- Wondvocht
- Verandering van de kleur van de huid (pigmentatieverandering)

Andere bijwerkingen:

- Oogpijn
- Schade of irritatie aan het oppervlak van het oog (hoornvlies, oogbindvlies) na onbedoelde blootstelling

##### **Zeldzaam voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):**



Op het behandelgebied:

- Littekenvorming

### **Andere mogelijke bijwerkingen bij behandeling van de romp en ledematen:**

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Jeuk (pruritus)
- Irritatie
- Pijn (inclusief brandend gevoel op de toedieningsplaats)

#### **Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Tintelingen of gevoelloosheid (paresthesie)
- Open zweertjes (ulcus)
- Verandering van de kleur van de huid (pigmentatieverandering)
- Warmte

Andere bijwerkingen:

- Schade of irritatie aan het oppervlak van het oog (hoornvlies, oogbindvlies) na onbedoelde blootstelling

#### **Zeldzaam voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):**

Op het behandelgebied:

- Littekenvorming

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt deze bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de tube na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Voor eenmalig gebruik. Na openen de tubes niet opnieuw gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ingenol-mebutaat. Elke gram gel bevat 500 microgram ingenol-mebutaat. Elke tube bevat 235 microgram ingenol-mebutaat in 0,47 g gel.

- De andere stoffen in dit middel zijn isopropylalcohol, hydroxyethylcellulose, citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, benzylalcohol, gezuiverd water.

### **Hoe ziet Picato eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Picato 500 microgram/g gel is helder en kleurloos, en elk doosje bevat 2 tubes met elk 0,47 g gel.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

### **Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

### **Malta**

PHARMA-COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

### **Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

### **Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

### **Eesti**

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

### **Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

LEO Pharma  
Tél: +33 1 3014 4000

### **Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

### **Hrvatska**

### **România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

LEO Pharma Romania  
Tel: +40 213121963

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
VOORWAARDEN  
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet landelijk geregistreerd

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ingenol-mebutaat, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Rekening houdend met het behandelingsdoel voor actinische keratose, namelijk het voorkomen van huidmaligniteiten, en gezien het aantal huidmaligniteiten die werden gerapporteerd voor ingenol-mebutaat tijdens klinische onderzoeken en post-marketing, heeft het PRAC ernstige bedenkingen bij de impact van het risico op huidtumoren op de baten-risicoverhouding van Picato. Het PRAC is van mening dat er een grondige beoordeling nodig is van de impact van alle beschikbare gegevens met betrekking tot huidmaligniteiten, waaronder de resultaten van studie LP0041-63, op de risico-batenverhouding van Picato. Bovendien dient de productinformatie gewijzigd te worden met betrekking tot gebruik van ingenol-mebutaat en het risico op huidmaligniteiten. Het PRAC is ook overeengekomen dat een DHPC nodig is om het risico te beperken.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ingenol-mebutaat is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat ingenol-mebutaat bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd