

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPICATO®

mébutate d'ingénol

Gel topique

à 0,015 % et à 0,05 %

Agent chimiothérapeutique pour usage topique (D06BX02)

LEO Pharma Inc.
Thornhill, Ontario
L3T 7W8

www.leo-pharma.com/canada

Date de rédaction :
20 février 2020

N° de contrôle : 233545

® Marque déposée de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc., Thornhill, Ontario

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

PrPICATO®

mébutate d'ingénol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Topique	Gel La concentration à 0,015 % contient 70 µg de mébutate d'ingénol par tube unidose La concentration à 0,05 % contient 235 µg de mébutate d'ingénol par tube unidose	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PICATO (mébutate d'ingénol) est indiqué pour :

- le traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique chez les adultes.

Gériatrie (âge ≥ 65 ans) : Aucune différence globale de l'innocuité et de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes (consulter la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières).

Pédiatrie (âge < 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de PICATO chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au mébutate d'ingénol ou à l'un des excipients. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'efficacité de PICATO (mébutate d'ingénol) pour la prévention du carcinome squameux associé à la kératose actinique n'a pas fait l'objet d'études. Lors des études cliniques portant sur la kératose actinique, les taux de carcinomes squameux dans la zone de traitement chez les patients traités par PICATO (0,3 %) étaient comparables à ceux des patients traités avec un excipient (0,3 %). Dans trois études prospectives d'observation à long terme par un suivi d'un an, on n'a signalé aucun carcinome squameux dans la zone traitée chez les patients antérieurement traités par PICATO.

Les professionnels de la santé devraient conseiller aux patients de surveiller l'apparition de lésions éventuelles dans la zone de traitement, et de consulter un médecin si tel est le cas. On devrait procéder à une biopsie des lésions cliniquement atypiques de kératose actinique ou de celles soupçonnées d'être malignes, afin de déterminer le traitement approprié.

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur la répétition d'un traitement ni sur le traitement de plus d'une zone par PICATO (consulter la section intitulée **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant le traitement de patients immunodéprimés, mais on ne s'attend pas à ce qu'il y ait des risques généraux, car on n'a décelé aucune exposition générale au mébutate d'ingénol à la suite du traitement topique par PICATO.

Le gel PICATO à 0,05 % ne doit pas être appliqué sur le visage ou le cuir chevelu, car cela pourrait provoquer des réactions cutanées graves et des réactions cutanées locales plus fréquentes. Seul le gel PICATO à 0,015 % peut être appliqué sur le visage ou le cuir chevelu (consulter la section intitulée **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

PICATO ne doit pas être appliqué à l'intérieur, à proximité ou autour des yeux, de la bouche et sur les lèvres. Il ne doit pas être appliqué à l'intérieur des narines ou des oreilles.

Ophthalmologique

Lors des études cliniques portant sur la kératose actinique, des troubles oculaires graves, notamment l'œdème périorbitaire, l'œdème palpébral, l'œdème oculaire, la douleur oculaire et la blépharoptose, se sont produits plus souvent chez les patients traités par PICATO que chez ceux traités avec l'excipient. Ces troubles oculaires, qui se sont résolus sans séquelles, peuvent découler de l'expansion de l'œdème au-delà de la zone d'application (consulter la section intitulée **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Le mébutate d'ingénol est un irritant oculaire connu. Des cas de conjonctivite chimique et de brûlure cornéenne à la suite d'une exposition oculaire accidentelle pendant le traitement par PICATO ont été signalés dans le cadre de la surveillance après commercialisation. Il faut éviter d'appliquer le traitement autour des yeux. Il faut prendre des précautions afin d'éviter que PICATO n'entre en contact avec les yeux et les régions avoisinantes pendant et après l'application. Les patients doivent se laver les mains abondamment avec du savon et de l'eau immédiatement après avoir appliqué PICATO et ne doivent pas toucher la région de l'application pendant au moins 6 heures (consulter la section intitulée **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En cas d'exposition accidentelle, on doit immédiatement rincer les yeux à grande eau et le patient doit demander de l'aide médicale aussitôt que possible.

Gastro-intestinal

PICATO (mébutate d'ingénol) ne doit pas être ingéré. En cas d'ingestion accidentelle, le patient doit boire beaucoup d'eau.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie, ont été signalés avec le traitement par PICATO dans le cadre de la surveillance après commercialisation (consulter la section intitulée **EFFETS INDÉSIRABLES**). En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'autres réactions d'hypersensibilité d'importance clinique, il faut interrompre immédiatement le traitement par PICATO et instaurer un traitement médical approprié.

Peau

Des réactions cutanées locales graves, comme l'érythème, la desquamation, la formation de croûtes, la tuméfaction, la formation de vésicules ou de pustules ainsi que l'érosion ou l'ulcération, peuvent se produire après l'application topique de PICATO. Les réactions cutanées locales sont courantes, la majorité étant d'intensité légère à modérée. L'effet d'un traitement peut ne pas être convenablement évalué avant la résolution des réactions cutanées locales.

L'application de PICATO n'est pas recommandée à la suite d'un traitement antérieur par tout produit médicamenteux ou toute chirurgie, tant que la peau n'est pas guérie.

Ne pas appliquer PICATO sur des régions de peau présentant une plaie ouverte ou de peau endommagée où la barrière cutanée est compromise.

On devrait éviter de raser la zone traitée pendant le traitement avec PICATO. On doit aviser les patients d'attendre la disparition des réactions cutanées locales, étant donné que le rasage peut irriter la peau.

En raison des propriétés irritantes du mébutate d'ingénol, on doit éviter tout contact avec la peau au-delà de la zone de traitement. En cas de contact involontaire avec de la peau ne faisant pas partie de la zone de traitement, la région doit être lavée avec un savon doux et de l'eau.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le pouvoir cancérogène du mébutate d'ingénol n'a fait l'objet d'aucune étude à long terme sur des animaux. Le test d'Ames, le test sur lignées cellulaires de lymphome de souris et le test *in vivo* du micronoyau chez le rat ont révélé que le mébutate d'ingénol n'avait aucun pouvoir génotoxique ou clastogène. Les résultats du mébutate d'ingénol étaient positifs au test de transformation morphologique des cellules embryonnaires de hamster syrien (SHE), qui détecte les carcinogènes génotoxiques et épigénétiques.

Les risques carcinogènes et mutagènes pour les humains qui suivent un traitement par PICATO sont considérés comme improbables, car on n'a décelé aucune exposition générale au mébutate d'ingénol à la suite du traitement topique.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de PICATO chez des femmes enceintes. Des études sur le développement de l'embryon et du fœtus menées sur des lapins recevant du mébutate d'ingénol par voie intraveineuse ont révélé une augmentation de la mortalité des embryons et des fœtus et une incidence accrue des variations viscérales et squelettiques des fœtus (consulter la section intitulée TOXICOLOGIE, Reproduction). Les risques pour les humains qui suivent un traitement par PICATO sont considérés comme improbables, car on n'a décelé aucune exposition générale au mébutate d'ingénol à la suite du traitement topique. Cependant, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser PICATO durant la grossesse.

Femmes qui allaitent : On ne s'attend à aucun effet sur les nouveau-nés et les nourrissons nourris au sein, car on n'a décelé aucune exposition générale au mébutate d'ingénol à la suite d'un traitement topique par PICATO. On doit informer la mère qui allaite que tout contact physique entre son nouveau-né ou son nourrisson et la zone traitée doit être évité au cours des six heures qui suivent l'application de PICATO.

Pédiatrie (âge < 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de PICATO chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables associés au médicament les plus souvent signalés dans le cadre d'un traitement par PICATO (mébutate d'ingénol) étaient des troubles généraux et des troubles au point d'application, notamment douleur ou prurit au point d'application.

Les réactions cutanées locales ont été évaluées séparément en vue de mieux caractériser les divers types de réactions cutanées locales visibles. Les réactions cutanées locales comprenaient l'érythème, la desquamation, la formation de croûtes, la tuméfaction, la formation de vésicules ou de pustules et l'érosion ou l'ulcération. Les réactions cutanées locales sont transitoires et apparaissent habituellement dans les 24 heures suivant l'amorce du traitement, et leur intensité atteint son maximum jusqu'à une semaine après l'achèvement du traitement. Ces effets se résorbent généralement dans un délai de deux semaines sur les surfaces traitées du visage et du cuir chevelu et de quatre semaines sur les zones traitées du tronc et des membres.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le profil d'effets indésirables associés au médicament décrit ci-dessous est associé à l'exposition à PICATO sur une surface de peau de 25 cm² chez 499 patients atteints de kératose actinique, dont 274 patients exposés à PICATO à une concentration de 0,015 %, une fois par jour, pendant trois jours consécutifs, sur le visage ou le cuir chevelu, et 225 sujets exposés à PICATO à une concentration de 0,05 %, une fois par jour, pendant deux jours consécutifs, sur le tronc et les membres.

Les effets indésirables associés au médicament qui se sont manifestés chez au moins 1 % des patients traités par PICATO figurent dans les Tableaux 1 et 2. Les effets indésirables associés au médicament étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

Tableau 1. Effets indésirables associés au médicament survenus chez au moins 1 % des patients traités par le gel PICATO ou par l'excipient dans le cadre d'études contrôlées de phase 3 concernant le visage et le cuir chevelu

MedDRA SOC (terme préférentiel)	Gel PICATO à 0,015 % n = 274 (%)	Excipient n = 271 (%)
---------------------------------	--	--------------------------

Troubles généraux et troubles au point d'application		
Douleur au point d'application‡	13,9 %	0,4 %
Prurit au point d'application	8,0 %	1,1 %
Irritation au point d'application	1,8 %	0,0 %
Infections et infestations		
Infection au point d'application	2,6 %	0,0 %
Troubles du système nerveux		
Céphalées	2,2 %	1,1 %
Troubles oculaires†		
Œdème palpébral	1,1 %	0,0 %
Œdème périorbitaire	2,6 %	0,0 %

† Une tuméfaction liée à une application sur le visage ou le cuir chevelu peut s'étendre à la région oculaire.

‡ Y compris une sensation de brûlure au point d'application.

Tableau 2. Effets indésirables associés au médicament survenus chez au moins 1 % des patients traités par le gel PICATO ou par l'excipient dans le cadre d'études contrôlées de phase 3 concernant le tronc et les membres

MedDRA SOC (terme préférentiel)	Gel PICATO à 0,05 % n = 225 (%)	Excipient n = 232 (%)
Troubles généraux et troubles au point d'application		
Prurit au point d'application	8,4 %	0,0 %
Irritation au point d'application	3,6 %	0,4 %
Douleur au point d'application‡	2,2 %	0,0 %

‡ Y compris une sensation de brûlure au point d'application.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) associés au médicament déterminés au cours des essais cliniques

D'autres effets indésirables associés au médicament moins courants (survenus chez moins de 1 %, mais plus de 0,5 %, des sujets) étaient, dans le cas du cuir chevelu et du visage : douleur oculaire, écoulement au point d'application et paresthésie au point d'application; dans le cas du tronc et des membres : paresthésie au point d'application et chaleur au point d'application.

Réactions cutanées locales

Les réactions cutanées locales ont été évaluées dans les limites de la zone de traitement choisie et classées par le chercheur sur une échelle de 0 à 4 (consulter les Tableaux 3 et 4).

Tableau 3. Évaluation du chercheur des réactions cutanées locales maximales dans la zone de traitement durant la période de 57 jours suivant le traitement (études portant sur le visage et le cuir chevelu)

Visage et cuir chevelu (n = 545) Gel PICATO à 0,015 %, une fois par jour, pendant trois jours						
Réactions cutanées	Tout degré* > Valeur initiale		Légère	Modérée		Grave
			Degré 1	Degré 2	Degré 3	Degré 4
	Gel PICATO (n = 274)	Excipient (n = 271)	Gel PICATO (n = 274)	Gel PICATO (n = 274)	Gel PICATO (n = 274)	Gel PICATO (n = 274)
Érythème	258 (94 %)	69 (25 %)	25 (9 %)	56 (20 %)	125 (46 %)	66 (24 %)
Desquamation	233 (85 %)	67 (25 %)	52 (19 %)	91 (33 %)	98 (36 %)	25 (9 %)
Formation de croûtes	220 (80 %)	46 (17 %)	85 (31 %)	64 (23 %)	64 (23 %)	16 (6 %)
Tuméfaction	217 (79 %)	11 (4 %)	88 (32 %)	67 (24 %)	48 (18 %)	14 (5 %)
Formation de vésicules ou de pustules	154 (56 %)	1 (0 %)	36 (13 %)	53 (19 %)	50 (18 %)	15 (5 %)
Érosion ou ulcération	87 (32 %)	3 (1 %)	55 (20 %)	26 (9 %)	5 (2 %)	1 (0 %)

* Un degré 0 représente l'absence de réaction dans la zone traitée, tandis qu'un degré 4 indique une réaction cutanée marquée et discernable qui s'étend au-delà de la zone traitée.

Tableau 4. Évaluation du chercheur des réactions cutanées locales maximales dans la zone de traitement durant la période de 57 jours suivant le traitement (études portant sur le tronc et les membres)

Tronc et membres (n = 457) Gel PICATO à 0,05 %, une fois par jour, pendant deux jours						
Réactions cutanées	Tout degré* > Valeur initiale		Légère	Modérée		Grave
			Degré 1	Degré 2	Degré 3	Degré 4
	Gel PICATO (n = 225)	Excipient (n = 232)	Gel PICATO (n = 225)	Gel PICATO (n = 225)	Gel PICATO (n = 225)	Gel PICATO (n = 225)
Érythème	207 (92 %)	43 (19 %)	31 (14 %)	94 (42 %)	61 (27 %)	34 (15 %)
Desquamation	203 (90 %)	44 (19 %)	52 (23 %)	86 (38 %)	66 (29 %)	18 (8 %)
Formation de croûtes	167 (74 %)	23 (10 %)	105 (47 %)	39 (17 %)	23 (10 %)	8 (4 %)
Tuméfaction	143 (64 %)	13 (6 %)	65 (29 %)	51 (23 %)	20 (9 %)	7 (3 %)
Formation de vésicules ou de pustules	98 (44 %)	2 (1 %)	46 (20 %)	30 (13 %)	19 (8 %)	3 (1 %)
Érosion ou ulcération	58 (26 %)	6 (3 %)	37 (16 %)	15 (7 %)	4 (2 %)	2 (1 %)

* Un degré 0 représente l'absence de réaction dans la zone traitée, tandis qu'un degré 4 indique une réaction cutanée marquée et discernable qui s'étend au-delà de la zone traitée.

La majorité des patients traités sur le visage ou le cuir chevelu pendant trois jours consécutifs par le gel PICATO à 0,015 % présentaient, au jour 4, le score maximal du degré d'intensité des réactions cutanées locales; au jour 15, ce score était revenu à sa valeur initiale ou était inférieur à celle-ci.

La majorité des patients traités sur le tronc ou les membres pendant deux jours consécutifs par le gel PICATO à 0,05 % présentaient, au jour 3 ou 8, le score maximal du degré d'intensité des réactions cutanées locales; au jour 29, ce score était revenu à sa valeur initiale ou était inférieur à celle-ci.

Suivi de l'innocuité à long terme

Au total, 108 patients traités sur le visage ou le cuir chevelu et 76 patients traités sur le tronc ou les membres par PICATO ont participé à trois études prospectives d'observation par un suivi à long terme. Aucune réaction indésirable au médicament n'a été signalée au cours de ces études (consulter la section intitulée ESSAIS CLINIQUES).

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Troubles oculaires : on a signalé des cas de conjonctivite chimique et de brûlure cornéenne en raison d'une exposition oculaire accidentelle pendant l'application de PICATO (consulter les sections intitulées POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour obtenir des renseignements sur la prévention de l'exposition oculaire).

Réactions au point d'application : on a signalé des cas de modification de la pigmentation liée à l'utilisation de PICATO et des cas de scarification au point d'application.

Réactions d'hypersensibilité : on a signalé des cas de réaction d'hypersensibilité liée à l'utilisation de PICATO, y compris le syndrome de « Stevens-Johnson ».

Infections : on a signalé des cas de zona lié à l'utilisation de PICATO.

Carcinomes squameux : des rapports de carcinomes squameux dans la zone traitée ont été signalés avec le traitement par PICATO.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions n'a été effectuée. On considère que les interactions avec les produits médicamenteux à absorption générale sont improbables, étant donné qu'aucune exposition générale au mébutate d'ingénol n'a été décelée à la suite du traitement topique par PICATO (consulter la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Réservé à l'usage topique.

Le gel PICATO (mébutate d'ingénol) n'est pas destiné à un usage oral, ophtalmique ou vaginal.

Éviter l'application dans les yeux et les régions avoisinantes et que le produit n'entre en contact avec ces structures. Éviter l'application à l'intérieur, à proximité et autour de la bouche et sur les lèvres.

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'administration de plus d'un cycle de traitement de deux ou trois jours consécutifs. On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant le traitement de plus d'une zone.

Après l'application de PICATO, la zone traitée ne doit pas être recouverte de pansements occlusifs.

Posologie recommandée et modification posologique

Kératose actinique sur le visage ou le cuir chevelu :

Appliquer le gel PICATO à 0,015 % sur une seule zone de traitement ne dépassant pas 25 cm² une fois par jour, pendant trois jours consécutifs.

Kératose actinique sur le tronc ou les membres :

Appliquer le gel PICATO à 0,05 % sur une seule zone de traitement ne dépassant pas 25 cm² une fois par jour, pendant deux jours consécutifs.

Gériatrie (âge ≥ 65 ans) : Aucune modification de la dose n'est requise (consulter la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières).

Administration

Appliquer PICATO sur la zone de traitement délimitée par le médecin traitant. Chaque tube contient suffisamment de gel pour couvrir une surface approximative de 25 cm² (p. ex. 5 x 5 cm).

Appuyer sur le tube unidose afin de faire sortir le gel sur le bout d'un doigt, puis appliquer le gel uniformément sur toute la zone de traitement et le laisser sécher pendant 15 minutes. Utiliser un tube unidose pour la zone de traitement.

Il faut prendre soin de ne pas appliquer le gel PICATO à 0,05 % sur le visage ou le cuir chevelu. On doit aviser les patients d'utiliser la concentration de gel appropriée pour la zone de traitement indiquée (PICATO à 0,015 % doit être appliqué uniquement sur le visage ou le cuir chevelu et PICATO à 0,05 % doit être appliqué uniquement sur le thorax ou les membres).

On doit informer le patient de se laver les mains immédiatement après l'application de PICATO. Il faut prendre soin d'éviter de transférer PICATO dans les yeux, la peau avoisinante, ainsi que dans d'autres régions. Si le patient traite ses mains, il ne doit laver que le bout du doigt dont il s'est servi pour appliquer le gel. Éviter de laver la zone traitée et d'y toucher durant une période de six heures après l'application de PICATO. Après cela, le patient peut laver la zone avec un savon doux.

Ne pas appliquer le gel PICATO immédiatement après avoir pris une douche ni moins de deux heures avant d'aller au lit.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'est survenu au cours des études cliniques portant sur PICATO (mébutate d'ingénol).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action du mébutate d'ingénol pour le traitement de la kératose actinique n'a pas été entièrement élucidé, car il n'existe aucun modèle animal adéquat de kératose actinique. Des modèles *in vivo* et *in vitro* utilisant des lignées de cellules tumorales, notamment celui du carcinome squameux, ont révélé que les effets du mébutate d'ingénol s'appuient sur un double mode d'action, soit 1) une cytotoxicité directe et 2) la stimulation d'une réaction inflammatoire caractérisée par la production de cytokines inflammatoires et par l'infiltration d'immunocytes.

Pharmacodynamique

Les études ont révélé qu'à forte concentration (100 µg/ml) *in vitro* et *in vivo*, le mébutate d'ingénol est cytotoxique.

À des concentrations plus faibles (de 10 à 100 ng/ml), le mébutate d'ingénol active la protéine kinase C (PKC), tant nouvelle que classique, et il est associé à des effets immunostimulateurs. Certaines classes d'activateurs de la PKC, comme les esters de phorbol, sont connues pour être des promoteurs tumoraux. Le mébutate d'ingénol est structurellement apparenté aux esters de phorbol. On ne connaît pas l'importance clinique des effets prolifératifs potentiels attribuables à l'activation de la PKC par le mébutate d'ingénol. Toutefois, on n'a observé aucun signe de néoplasie lors d'études sur l'administration dermique répétée de doses sur des périodes de six et de neuf mois menées sur des rats et des pourceaux miniatures (administration cyclique). On considère que le risque de formation de tumeurs chez les humains qui suivent un traitement par PICATO est très improbable, en raison de la courte durée du traitement (2 ou 3 jours).

On a observé que l'exposition *in vitro* de kératinocytes humains isolés à de faibles concentrations de mébutate d'ingénol (de 10 à 100 ng/ml) provoquait la production de cytokines IL-8 et de TNF-alpha ainsi que l'activation des neutrophiles. Autant *in vitro* que chez les souris, le mébutate d'ingénol a déclenché la production de cytokines IL-8 et de la MIP-2, son homologue murin, ainsi que du TNF-alpha et de l'IL-1-bêta, tous des médiateurs du recrutement et de l'activation des neutrophiles.

Le traitement topique par le gel de mébutate d'ingénol sur le modèle du carcinome squameux a provoqué une réaction inflammatoire transitoire localisée au point d'application qui a atteint son paroxysme après quelques jours, puis s'est résorbée dans les deux semaines et a été suivie par la disparition de la cicatrice, après deux à trois mois. Après trois semaines de traitement par le mébutate d'ingénol, la peau traitée des souris présentait une élasticité semblable à la peau non traitée.

Exposition aux rayons ultraviolets : Des études ont servi à évaluer les effets des rayons UV sur la peau après une seule et plusieurs applications de mébutate d'ingénol, à 100 µg/g. Le gel de mébutate d'ingénol n'a été associé à aucun potentiel d'effets de photo-irritation ni de photoallergie.

Pharmacocinétique

On n'a pas décrit le profil pharmacocinétique général du mébutate d'ingénol et de ses métabolites chez l'humain, en raison de l'absence d'une concentration quantifiable du produit dans le sang total à la suite de l'administration topique.

Les études *in vitro* visant à évaluer la capacité du mébutate d'ingénol d'inhiber ou de provoquer l'expression des cytochromes P450 humains ont révélé que le mébutate d'ingénol n'inhibe pas les CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 et ne provoque pas l'induction des CYP 1A2, 2C9 et 3A4.

Absorption : Chez l'humain, la concentration et la surface de traitement maximales évaluées étaient de 0,05 µg/mm² de gel de mébutate d'ingénol à 0,05 %, appliqué une fois par jour sur une surface de 100 cm², pendant deux jours consécutifs. Aucune concentration sanguine générale

quantifiable du mébutate d'ingénol ou de ses deux isomères, PEP015 et PEP025, n'a été décelée, c.-à-d. que les concentrations n'atteignaient pas la limite inférieure de quantification (0,1 ng/ml).

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (âge < 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de PICATO (mébutate d'ingénol) chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie (âge ≥ 65 ans) : Sur les 1 165 patients traités par PICATO lors des études cliniques portant sur la kératose actinique, 656 patients (56 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, tandis que 241 patients (21 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence globale de l'innocuité et de l'efficacité n'a été observée entre les patients plus jeunes et les plus âgés.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le gel PICATO (mébutate d'ingénol) doit être conservé au réfrigérateur (de 2 à 8 °C).

Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PICATO (mébutate d'ingénol) est un gel transparent et incolore.

Gel PICATO à 0,015 %

Chaque tube unidose contient 70 µg de mébutate d'ingénol dans 0,47 g de gel.

Offert en boîte de trois tubes unidoses.

Gel PICATO à 0,05 %

Chaque tube unidose contient 235 µg de mébutate d'ingénol dans 0,47 g de gel.

Offert en boîte de deux tubes unidoses.

Ingrédients non médicamenteux : Alcool isopropylique, hydroxyéthylcellulose, alcool benzylique, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, eau purifiée.

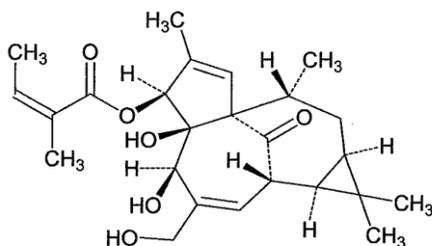
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre (D.C.I.) :	mébutate d'ingénol
Nom chimique :	2-Butenoic acid, 2-methyl-, (1 <i>aR</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-1 <i>a</i> ,2,5,5 <i>a</i> ,6,9,10,10 <i>a</i> -octahydro-5,5 <i>a</i> -dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1,1,7,9-tetraméthyl-11-oxo-1 <i>H</i> -2,8 <i>a</i> -methanocyclopenta[<i>a</i>]cyclopropa[<i>e</i>]cyclodécen-6-yl ester, (2 <i>Z</i>) -
Nom chimique de substitution :	(1 <i>aR</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aS</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-5,5 <i>a</i> -dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)-1,1,7,9-tetraméthyl-11-oxo-1 <i>a</i> ,2,5,5 <i>a</i> ,6,9,10,10 <i>a</i> -octahydro-1 <i>H</i> 2,8 <i>a</i> -methanocyclopenta[<i>a</i>]cyclopropa[<i>e</i>]cyclodécen-6-yl (2 <i>Z</i>) 2 méthylbut-2-énoate.
Désignation en laboratoire :	PEP005
Formule moléculaire :	C ₂₅ H ₃₄ O ₆
Masse moléculaire :	430,53 g/mol
Chiralité :	Huit centres chiraux avec un pouvoir rotatoire spécifique de 44 à 49°

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre cristalline blanche ou jaune pâle
Solubilité :	Très soluble dans l'alcool benzylique et l'alcool isopropylique, soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acétonitrile et l'acétone, très légèrement soluble dans un mélange éthanol-eau (1:3) et pratiquement insoluble dans l'heptane et dans l'eau
Point de fusion :	de 154,1 à 156,8 °C
pH :	Légèrement acide, pKa de 12,7

ESSAIS CLINIQUES

Quatre études multicentriques à double insu, à répartition aléatoire, avec contrôle parallèle par un excipient témoin ont servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité du gel PICATO (mébutate d'ingénol) à 0,015 % appliqué sur le visage ou le cuir chevelu pendant trois jours consécutifs et du gel à 0,05 % appliqué sur le tronc ou les membres pendant deux jours consécutifs. Quel que soit l'endroit à traiter, les patients admissibles présentaient de quatre à huit lésions actiniques cliniquement typiques, visibles, discrètes, non hyperkératosiques et non hypertrophiques, à l'intérieur d'une zone de traitement contiguë de 25 cm². Chaque jour de traitement prévu, le gel à l'étude a été appliqué sur toute la surface à traiter (25 cm²). Les patients ont poursuivi leur participation aux études durant une période de suivi de huit semaines, pendant laquelle ils sont revenus à des fins d'observation clinique et de surveillance de l'innocuité.

On évalue l'efficacité de PICATO pour le traitement de la kératose actinique en fonction de la résolution clinique; on n'a effectué aucune analyse histologique de la résolution. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le taux de résolution complète, défini par la proportion de patients ne présentant, au jour 57, aucune lésion actinique cliniquement visible dans la zone de traitement choisie. Le critère d'évaluation secondaire était le taux de résolution partielle, défini par la proportion de patients présentant, au jour 57, une réduction de 75 % ou plus du nombre de lésions actiniques cliniquement visibles décelées au début de l'étude dans la zone de traitement choisie. On a également déterminé le pourcentage médian de la réduction du nombre total de lésions actiniques, entre le début de l'étude et le jour 57.

Visage et cuir chevelu

Les patients des études (n = 547) étaient âgés de 34 à 89 ans (âge moyen de 64 ans) et 94 % présentaient les phototypes I, II ou III selon la classification de Fitzpatrick. Approximativement 85 % des sujets étaient des hommes et tous les sujets étaient de race blanche. Au total, 536 sujets (98 %) ont terminé ces études (consulter le Tableau 5).

Tableau 5. Études sur l'efficacité clinique relative à la kératose actinique sur le visage et le cuir chevelu

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Nbre de patients par groupe de traitement	Âge moyen en années (plage)	Sexe par groupe de traitement H/F
PEP005-016	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, avec contrôle parallèle par excipient témoin	PICATO à 0,015 % ou excipient, 1 application topique par jour, pendant 3 jours consécutifs	135	63,5 (37 à 88)	116/19
			134	63,0 (40 à 85)	120/14
PEP005-025	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, avec contrôle parallèle par excipient témoin	PICATO à 0,015 % ou excipient, 1 application topique par jour, pendant 3 jours consécutifs	142	64,8 (34 à 88)	117/25
			136	65,0 (46 à 89)	112/24

Au jour 57, les patients traités par le gel PICATO présentaient des taux de résolution complète ou partielle d'une supériorité statistiquement significative, comparativement aux taux des patients traités avec l'excipient ($p < 0,001$). Le pourcentage médian de réduction des lésions actiniques était plus élevé dans le groupe traité par le mébutate d'ingénol que dans le groupe traité avec l'excipient (consulter le Tableau 6). L'efficacité variait en fonction des points anatomiques (Tableau 7). Dans tous les groupes, les taux de résolution complète ou partielle étaient plus élevés chez les patients traités par le gel PICATO que chez ceux traités avec l'excipient.

Tableau 6. Taux des patients présentant une résolution complète ou partielle et pourcentage (%) de réduction sur le visage et le cuir chevelu

	Étude PEP005-016		Étude PEP005-025	
	Gel PICATO à 0,015 % (n = 135)	Excipient (n = 134)	Gel PICATO à 0,015 % (n = 142)	Excipient (n = 136)
Taux de résolution complète ^a	50 (37 %) ^d	3 (2 %)	67 (47 %) ^d	7 (5 %)
Taux de résolution partielle (≥ 75 %) ^b	81 (60 %) ^d	9 (7 %)	96 (68 %) ^d	11 (8 %)
% médian de réduction ^c	83 %	0 %	87 %	0 %

^a Le taux de résolution complète a été défini comme étant la proportion de patients ne présentant aucune (zéro) lésion actinique cliniquement visible dans la zone de traitement.

^b Le taux de résolution partielle a été défini comme étant le pourcentage de patients chez qui l'on a observé une disparition de 75 % ou plus du nombre des lésions actiniques présentes au début de l'étude.

^c Pourcentage (%) médian de réduction des lésions actiniques, comparativement à la valeur initiale.

^d $p < 0,001$; comparativement à l'excipient, en fonction du test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié par point d'application à l'étude.

Tableau 7. Nombre et taux de patients présentant une résolution complète ou partielle au jour 57, en fonction du point anatomique (résultats combinés des études PEP005-016 et PEP005-025 portant sur le visage et le cuir chevelu)

	Résolution complète		Résolution partielle ($\geq 75\%$)	
	Gel PICATO à 0,015 % (n = 277)	Excipient (n = 270)	Gel PICATO à 0,015 % (n = 277)	Excipient (n = 270)
Visage	104/220 47 %	9/220 4 %	157/220 71 %	18/220 8 %
Cuir chevelu	13/57 23 %	1/50 2 %	20/57 35 %	2/50 4 %

On a évalué l'innocuité du traitement par le gel PICATO à 0,015 % jusqu'au jour 57, ce qui a permis d'établir que le gel de mébutate d'ingénol est bien toléré. Tous les effets indésirables associés au médicament et toutes les réactions cutanées locales se sont résorbés sans séquelles.

Tronc et membres

Les patients des études (n = 458) étaient âgés de 34 à 89 ans (âge moyen de 66 ans) et 94 % présentaient les phototypes I, II ou III selon la classification de Fitzpatrick. Approximativement 62 % des sujets étaient des hommes et tous les sujets étaient de race blanche. Au total, 447 sujets (98 %) ont terminé ces études (consulter le Tableau 8).

Tableau 8. Études sur l'efficacité clinique relative à la kératose actinique sur le tronc et les membres

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	N ^{bre} de patients par groupe de traitement	Âge moyen en ans (plage)	Sexe par groupe de traitement H/F
---------------	--------------	---	---	--------------------------	-----------------------------------

PEP005-014	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, avec contrôle parallèle par excipient témoin	PICATO à 0,05 % ou excipient, 1 application topique par jour, pendant 2 jours consécutifs	126 129	67,2 (43 à 88) 66,9 (36 à 87)	86/40 73/56
PEP005-028	Multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, avec contrôle parallèle par excipient témoin	PICATO à 0,05 % ou excipient, 1 application topique par jour, pendant 2 jours consécutifs	100 103	65,3 (43 à 87) 64,9 (34 à 89)	59/41 68/35

Au jour 57, les patients traités par le gel PICATO présentaient des taux de résolution complète ou partielle d'une supériorité statistiquement significative, comparativement aux taux des patients traités avec l'excipient ($p < 0,001$). Le pourcentage médian de réduction des lésions actiniques était plus élevé dans le groupe traité par le mébutate d'ingénol que dans le groupe traité avec l'excipient (consulter le Tableau 9). L'efficacité variait en fonction des points anatomiques (Tableau 10). Dans tous les groupes, les taux de résolution complète ou partielle étaient plus élevés chez les patients traités par le gel PICATO que chez ceux traités avec l'excipient.

Tableau 9. Taux de patients présentant une résolution complète ou partielle et pourcentage (%) de réduction sur le tronc et les membres

	Étude PEP005-014		Étude PEP005-028	
	Gel PICATO à 0,05 % (n = 126)	Excipient (n = 129)	Gel PICATO à 0,05 % (n = 100)	Excipient (n = 103)
Taux de résolution complète ^a	35 (28 %) ^d	6 (5 %)	42 (42 %) ^d	5 (5 %)
Taux de résolution partielle (≥ 75 %) ^b	56 (44 %) ^d	9 (7 %)	55 (55 %) ^d	7 (7 %)
% médian de réduction ^c	69 %	0 %	75 %	0 %

^a Le taux de résolution complète a été défini comme étant la proportion de patients ne présentant aucune (zéro) lésion actinique cliniquement visible dans la zone de traitement.

^b Le taux de résolution partielle a été défini comme étant le pourcentage de patients chez qui l'on a observé une disparition de 75 % ou plus du nombre des lésions actiniques présentes au début de l'étude.

^c Pourcentage (%) médian de réduction des lésions actiniques, comparativement à la valeur initiale.

^d $p < 0,001$; comparativement à l'excipient, en fonction du test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié par point d'application à l'étude.

Tableau 10. Nombre et taux de patients présentant une résolution complète ou partielle au jour 57, en fonction du point anatomique (ensemble des études PEP005-014 et PEP005-028 portant sur le tronc et les membres)

	Résolution complète		Résolution partielle (≥ 75 %)	
	Gel PICATO à 0,05 % (n = 226)	Excipient (n = 232)	Gel PICATO à 0,05 % (n = 226)	Excipient (n = 232)
Bras	49/142 35 %	7/149 5 %	75/142 53 %	11/149 7 %
Dessus de la main	10/54 19 %	0/56 0 %	16/54 30 %	1/56 2 %
Thorax	11/14 79 %	2/11 18 %	12/14 86 %	2/11 18 %
Autre ^a	7/16 44 %	2/16 13 %	8/16 50 %	2/16 13 %

^a Notamment : épaule, dos et jambe.

On a évalué l'innocuité du traitement par le gel PICATO à 0,05 % pendant deux jours jusqu'au jour 57, ce qui a permis d'établir que le gel de mébutate d'ingénol est bien toléré. Tous les effets indésirables associés au médicament et toutes les réactions cutanées locales se sont résorbés sans séquelles.

Efficacité à long terme

Trois études prospectives d'observation à long terme par un suivi d'un an ont servi à évaluer l'efficacité à long terme en fonction de la réapparition des lésions actiniques dans la zone traitée ainsi que l'innocuité chez les patients qui avaient suivi un traitement par PICATO. Une étude portait sur des patients traités par PICATO à 0,015 % sur le visage ou le cuir chevelu pendant trois jours et deux études portaient sur des patients traités par PICATO à 0,05 % sur le tronc ou les membres pendant deux jours. Seuls les patients ayant obtenu une résolution complète dans la zone traitée à la fin des études de phase 3 (jour 57) étaient admissibles au suivi à long terme. Les patients ont été suivis aux trois mois pendant 12 mois (consulter le Tableau 11).

Tableau 11. Taux de réapparition des lésions actiniques

	Gel PICATO à 0,015 % Visage et cuir chevelu (n = 108)	Gel PICATO à 0,05 % Tronc et membres (n = 76^c)
Taux de réapparition après 12 mois Estimation KM (IC à 95 %) ^a	53,9 % (44,6 à 63,7 %)	56,0 % (45,1 à 67,6 %)
Taux de récurrence en fonction des lésions ^b après 12 mois, moyenne (écart-type)	12,8 % (19,1 %)	13,2 % (23,0 %)

^a Le taux de récurrence est l'estimation de Kaplan-Meier (KM) à la date de la visite cible de l'étude exprimée en pourcentage (IC à 95 %). On a défini la récurrence comme étant toute lésion actinique décelée dans la zone précédemment traitée chez les patients qui avaient obtenu une résolution complète au jour 57 lors des études de phase 3 antérieures.

^b Taux de récurrence en fonction des lésions pour chaque patient défini par le rapport du nombre de lésions actiniques après 12 mois sur le nombre de lésions au début des études de phase 3 antérieures.

^c Parmi ces sujets, 38 avaient été précédemment traités dans le cadre d'une étude de phase 3 contrôlée par excipient témoin et 38 sujets avaient été précédemment traités dans le cadre d'une étude de phase 3 non contrôlée.

Tolérabilité locale

Les résultats de trois études portant sur l'innocuité de l'application topique chez des volontaires sains ont révélé que le gel PICATO ne provoque pas de réaction de sensibilisation et ces résultats ne laissent présager aucun potentiel de phototoxicité ni de photosensibilisation cutanées.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Il n'existe pas de modèle de maladie qui convient à la kératose actinique. Par conséquent, on a eu recours à des modèles *in vivo* et *in vitro* utilisant des lignées de cellules tumorales, notamment celui du carcinome squameux, afin d'étudier le mode d'action du mébutate d'ingénol (consulter la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique).

Lors d'études sur la pharmacologie portant sur l'innocuité, le mébutate d'ingénol n'a pas inhibé l'activité du canal ionique I_{Kr} *in vitro* et n'a pas altéré les intervalles QT ni la morphologie des ondes à l'électrocardiogramme *in vivo* des chiens recevant les plus fortes doses évaluées (5 µg/ml et 15 µg/kg, respectivement). On a observé de légers effets hémodynamiques (≥ 5 µg/kg) ainsi qu'une augmentation de la respiration et du débit ventilatoire ($\geq 7,5$ µg/kg) chez des chiens à qui l'on avait administré une seule dose par injection intraveineuse (i.v.). On n'a

observé aucun effet notable sur les paramètres relatifs au système nerveux central de rats à qui l'on avait administré $\leq 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ de mébutate d'ingénol par injection i.v.

TOXICOLOGIE

Dans toutes les études d'administration topique, la toxicité limitant la posologie était associée à la gravité de la réaction à l'irritant lors de l'application du gel de mébutate d'ingénol. Chez les rats et les pourceaux miniatures, les réactions cutanées dépendantes de la dose et de la fréquence, caractérisées par de l'érythème et de l'œdème ainsi que par des observations au microscope d'acanthose, d'inflammation ou de fibrose cutanées, d'hyperplasie épidermique, d'érosion ou d'ulcération et de formation de croûtes, étaient similaires entre les espèces et constantes d'une étude à l'autre.

Les manifestations macroscopiques et histologiques d'irritation cutanée étaient réversibles pour tous les dosages, autant chez le rat que chez le pourceau miniature.

Lors d'études, l'administration topique à des rats et à des pourceaux miniatures d'une dose unique ou de trois doses quotidiennes répétées de mébutate d'ingénol à 0,1 %, à une quantité allant jusqu'à $500 \mu\text{g}$ sur 150 à 600 mm^2 , n'a provoqué ni mortalité ni toxicité générale.

En outre, on n'a observé aucune toxicité générale lors de l'application topique chronique de gel de mébutate d'ingénol à 0,02 %, à des quantités allant jusqu'à $30 \mu\text{g}$ sur 600 mm^2 , pendant trois jours consécutifs, répétée mensuellement pendant six mois sur des rats, ainsi que de gel de mébutate d'ingénol à 0,03 % à des quantités allant jusqu'à $180 \mu\text{g}$ sur $2\,400 \text{ mm}^2$, pendant trois jours consécutifs, répétée mensuellement pendant 41 semaines sur des pourceaux miniatures.

Les manifestations relatives à la pathologie clinique se limitaient à des augmentations occasionnelles du nombre de neutrophiles et/ou de monocytes circulant chez les rats et étaient associées à une inflammation cutanée aiguë ou chronique.

Reproduction

Chez les rats, le mébutate d'ingénol n'a pas été associé à des effets sur le développement foetal à des doses i.v. allant jusqu'à 5 µg/kg/jour (30 µg/m²/jour). Chez les lapins, les mères recevant 4 µg/kg/jour présentaient une incidence accrue de morts précoces d'embryons, comparativement aux témoins (13 %, c. à 7 %). On a également observé une incidence accrue des anomalies foetales mineures chez les foetus des mères traitées par le mébutate d'ingénol (à des doses de 1 à 4 µg/kg/jour), notamment une modification de l'origine des artères qui naissent directement de la crosse aortique, l'absence unilatérale ou bilatérale d'un raccordement du cartilage costal au sternum, des arcs vertébraux cervicaux incomplètement ossifiés ainsi qu'une arcade jugale raccordée ou fusionnée avec le processus zygomatique du maxillaire.

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec le mébutate d'ingénol.

Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a mené aucune étude sur le pouvoir cancérogène du mébutate d'ingénol.

Le mébutate d'ingénol n'était pas mutagène, selon les résultats d'un test d'Ames, d'un test sur lignées cellulaires de lymphome de souris et d'un test *in vivo* du micronoyau chez le rat. Les résultats étaient positifs au test *in vitro* de transformation morphologique des cellules embryonnaires de hamster syrien. Le test de transformation cellulaire SHE a produit un résultat positif après les périodes d'exposition de 24 heures et de sept jours. On a observé une augmentation de la toxicité (diminution de l'efficacité relative de la mise en culture) et des colonies morphologiquement transformées (CMT). La toxicité a été observée à $\geq 0,05$ µg/ml, à 24 heures et après sept jours. On a observé une augmentation statistique des CMT à partir de 0,1 µg/ml à 24 heures et de 0,025 µg/ml à sept jours.

Lors d'une étude d'une durée de six mois portant sur l'administration i.v. répétée chez 154 rats, un mâle et une femelle ayant reçu deux doses de 15 µg/kg par semaine présentaient un adénome tubuleux rénal et une hyperplasie des tubules rénaux. La femelle présentant l'adénome rénal avait aussi un adénome pituitaire. Après un mois, on a sacrifié les animaux et l'on a observé un carcinome folliculaire de la thyroïde chez un mâle. On n'a observé aucun signe de néoplasie aux

LEO®

faibles doses administrées par voie i.v. ou lors des études d'applications cutanées répétées pendant six mois chez le rat et pendant 41 semaines chez le pourceau miniature.

RÉFÉRENCES

1. Adolf W, Chanai S, Hecker E. « 3-o-Angeloylingenol, the toxic and skin irritant factor from latex of *Euphorbia antiquorum* L. (Euphorbiaceae) and from a derived Thai purgative and anthelmintic (vermifuge) drug », *J Sci Soc Thailand*, 1983;9:81-88.
2. Challacombe JM, Suhrbier A, Parsons PG, Jones B, Hampson P, Kavanagh D *et al.* « Neutrophils are a key component of the antitumor efficacy of topical chemotherapy with ingenol-3-angelate », *J Immunol*, 2006;177(11):8123-8132.
3. Cohen JL. « Actinic keratosis treatment as a key component of preventive strategies for nonmelanoma skin cancer », *J Clin Aesthetic Dermatol*, juin 2010; 3(6):39-44.
4. Cozzi SJ, Parsons PG, Ogbourne SM, Pedley J, Boyle GM. « Induction of senescence in diterpene ester-treated melanoma cells via protein kinase C-dependent hyperactivation of the mitogen-activated protein kinase pathway », *Cancer Res*, 2006;66(20):10083-10091.
5. Einspahr JG, Stratton SP, Bowden GT *et al.* « Chemoprevention of human skin cancer », *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002;41:269-285.
6. Fu W, Cockerell CJ. « The actinic (solar) keratosis: A 21st century perspective », *Arch Dermatol*, janvier 2003;139(1):66-70.
7. Graham GF, Camacho F, Roseborough I, Taylor S, Gratton B, Balkrishnan R *et al.* « Patients with solar keratosis, particularly of the trunk or lower extremities, are at high risk for skin cancer development », *Clin Exp Dermatol*, novembre 2005;30(6):717-718.
8. Hampson P, Chahal H, Khanim F, Hayden R, Mulder A, Assi LK *et al.* « PEP005, a selective small-molecule activator of protein kinase C, has potent antileukemic activity mediated via the delta isoform of PKC », *Blood*, 2005;106(4):1362-1368.
9. Hampson P, Kavanagh D, Smith E, Wang K, Lord JM, Rainger G. « The anti-tumor agent, ingenol-3-angelate (PEP005), promotes the recruitment of cytotoxic neutrophils by activation of vascular endothelial cells in the PKC δ dependent manner », *Cancer Immunol Immunother*, août 2008;57(8):1241-1251.
10. Hampson P, Wang K, Lord JM. « PEP005 », *Drugs Future*, 2005;30(10):1003-1005.
11. Hartwell JL. « Plants used against cancer. A survey », *Lloydia*, septembre 1969;32(3):247-296.
12. Holman CDJ *et al.* « Relationship of solar keratosis and history of skin cancer to objective measures of actinic skin damage », *Br J Dermatol*, 1984;110(2):129-138
13. Kedei N, Lundberg DJ, Toth A, Welburn P, Garfield SH, Blumberg PM. « Characterization of the interaction of ingenol 3-angelate with protein kinase C », *Cancer Res*, 2004;64(9):3243-3255.

14. Le TT, Gardner J, Hoang-Le D, Schmidt CW, MacDonald KP, Lambley E *et al.* « Immunostimulatory cancer chemotherapy using local ingenol-3-angelate and synergy with immunotherapies », *Vaccine*, 2009;27(23):3053-3062.
15. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. « Ingenol mebutate gel for Actinic Keratosis », *N Eng J Med*, 2012; 366(11); 1010-1019.
16. Maiden JH. « Weeds of New South Wales », *Ag Gazette NSW*, 1917;131-133.
17. Ogbourne SM, Suhrbier A, Jones B, Cozzi SJ, Boyle GM, Morris M *et al.* « Antitumour activity of 3-ingenyngyl angelate: Plasma membrane and mitochondrial disruption and necrotic cell death », *Cancer Res*, 2004;64(8):2833-2839.
18. Olsnes AM, Ersv er E, Rynningen A, Paulsen K, Hampson P, Lord JM *et al.* « The protein kinase C agonist PEP005 increases NF-kappaB expression, induces differentiation and increases constitutive chemokine release by primary acute myeloid leukaemia cells », *Br J Haematol*, juin 2009;145(6):761-774.
19. Ortonne JP. « From actinic keratosis to squamous cell carcinoma », *Br J Dermatol*, avril 2002;146 suppl. 61:20-23.
20. Padilla RS, Sebastian S, Jiang Z, Nindl I, Larson R. « Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis, and squamous cell carcinoma: a spectrum of disease progression », *Arch Dermatol*, mars 2010; 146(3): 288-293.
21. Rizk AM, Hammouda FM, El-Missiry, Radwan HM, Evans FJ. « Biologically active diterpene esters from *Euphorbia peplus* », *Phytochemistry*, 1985;24(7):1605-1606.
22. Rosen RH, Gupta AK, Tyring SK. « Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratosis: Rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response », *J Am Acad Dermatol*, 10.1016 (sous presse).
23. Serova M, Ghoual A, Benhadji KA, Faivre S, Le Tourneau C, Cvitkovic E *et al.* « Effects of protein kinase C modulation by PEP005, a novel ingenol angelate, on mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling in cancer cells », *Mol Cancer Ther*, avril 2008;7(4):915-922.
24. *A multi-center, randomized, parallel group, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the efficacy and safety of PEP005 (ingenol mebutate) Gel, 0.05% in patients with actinic keratoses on non-head locations.* (REGION-Ia; PEP005-014), 16 septembre 2010 (données consignées).
25. *A multi-center, Randomized, parallel group, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the Efficacy and safety of PEP005 (ingenol mebutate) Gel, 0.05% In patients with actinic keratosis on non-head locations.* (REGION-Ib; PEP005-028), 8 septembre 2010 (données consignées).

26. *A multi-center, randomized, parallel group, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the efficacy and safety of PEP005 (ingenol mebutate) Gel, 0.015% in patients with actinic keratoses on the head (face or scalp). (REGION-IIa; PEP005-016)*
8 septembre 2010 (données consignées).
27. *A multi-center, randomized, parallel group, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the efficacy and safety of PEP005 (ingenol mebutate) Gel, 0.015% in patients with actinic keratoses on the head (face or scalp). (REGION-IIb; PEP005-025),*
8 septembre 2010 (données consignées).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrPICATO® Gel de mébutate d'ingénol

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Picato® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Picato®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Picato® sert au traitement topique de la kératose actinique.

Les lésions de la kératose actinique (KA) sont des plaques épaisses, dures et squameuses qui apparaissent à des endroits de la peau qui ont été endommagés par une trop grande exposition au soleil (rayons UV).

Les effets de ce médicament :

Le gel Picato® contient du mébutate d'ingénol, que l'on croit toxique pour les cellules et qui favoriserait une réponse inflammatoire locale.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas le gel Picato® si vous êtes allergique (hypersensible) au mébutate d'ingénol ou à tout ingrédient qui contient ce gel.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le gel Picato® contient du mébutate d'ingénol.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le gel Picato® contient de l'alcool isopropylique, de l'hydroxyéthylcellulose, de l'acide citrique monohydraté, du citrate de sodium, de l'alcool benzylique et de l'eau purifiée.

Les formes posologiques sont :

Picato® est un gel transparent et incolore, offert en deux teneurs.

Gel Picato® à 0,015 % : chaque boîte contient 3 tubes unidoses.

Gel Picato® à 0,05 % : chaque boîte contient 2 tubes unidoses.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- N'appliquez pas le gel à l'intérieur, à proximité ou autour des yeux. Le gel Picato® irrite les yeux. En cas d'application accidentelle dans les yeux, rincez bien ces derniers avec beaucoup d'eau et demandez aussitôt de l'aide médicale.
- N'appliquez pas le gel à l'intérieur des narines ou des oreilles, sur la bouche ou les lèvres ou à proximité de celles-ci, ou sur

la peau qui ne fait pas partie de la zone de traitement délimitée par votre médecin.

- N'appliquez pas le gel Picato® à 0,05 % sur le visage ou le cuir chevelu, utilisez le gel Picato® à 0,015 % uniquement sur le visage ou le cuir chevelu.
- Avant d'appliquer le gel Picato®, assurez-vous que toute peau déjà traitée par d'autres traitements ou par une chirurgie soit guérie.
- Ne pas utiliser Picato® sur des plaies ouvertes ou des régions de peau endommagée.
- Si vous avalez accidentellement du gel Picato®, buvez beaucoup d'eau et demandez aussitôt de l'aide médicale.
- Surveillez l'apparition de nouvelles plaques rouges et squameuses, de plaies ouvertes, d'excroissances épaisses ou verruqueuses dans la zone de traitement. Si tel est le cas, consultez votre médecin.
- Le gel Picato® n'a pas fait l'objet d'études chez les personnes âgées de moins de 18 ans.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser le gel Picato® si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez suivi d'autres traitements contre la kératose actinique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avertissez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments en vente libre (comme des vitamines, des remèdes à base de plantes, etc.). On ignore si le gel Picato® peut interagir avec d'autres médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours le gel Picato® exactement comme votre médecin vous l'a prescrit et uniquement sur la ou les zones de peau à traiter. Utilisez le bon gel Picato® sur la bonne zone cutanée. N'utilisez pas le gel Picato® à 0,05 % sur le visage ou le cuir chevelu.

Dose habituelle :

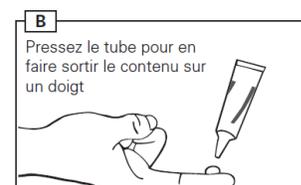
- Pour le traitement de la kératose actinique sur le visage ou le cuir chevelu, utilisez un tube unidoses de gel à 0,015 %, une fois par jour, pendant 3 jours consécutifs.
- Pour le traitement de la kératose actinique sur le corps, les bras, les mains ou les jambes, utilisez un tube unidoses de gel à 0,05 %, une fois par jour, pendant 2 jours consécutifs.

Directives d'utilisation :

- Ouvrez un nouveau tube chaque fois que vous appliquez le gel Picato®. Débouchez le tube juste avant de l'utiliser.
- Pressez le tube pour en faire sortir le contenu sur le bout de votre doigt.
- Un tube contient suffisamment de gel pour couvrir une surface de peau d'environ 25 cm² (5 x 5 cm).

LEO®

- Étendez délicatement le gel sur la zone de peau atteinte.
- Pour aider à éviter que le gel Picato® n'entre accidentellement en contact avec vos yeux ou d'autres parties de votre corps :
 - Lavez-vous les mains immédiatement après avoir appliqué le gel Picato®. Si vous traitez vos mains, ne lavez que le bout du doigt ayant servi à appliquer le gel.
 - Laissez sécher la zone traitée pendant 15 minutes.
 - Ne lavez pas la zone traitée, ne la touchez pas, et ne permettez à personne d'y toucher durant les 6 heures suivant l'application du gel Picato®.
 - N'appliquez pas le gel Picato® immédiatement après avoir pris une douche ni moins de 2 heures avant d'aller au lit.
- Après 6 heures, vous pouvez laver la zone traitée avec un savon doux et de l'eau.
- Après avoir appliqué le gel Picato®, ne couvrez pas la zone de peau traitée d'un bandage ni de tout autre type de pansement.
- Évitez de raser la zone de peau traitée pendant le traitement avec Picato®.



Surdosage :

En case de surdosage ou d'ingestion accidentelle, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, veuillez communiquer avec votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

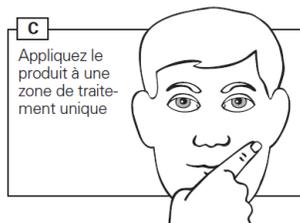
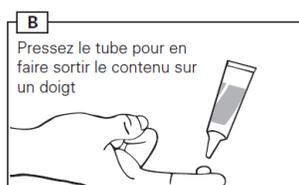
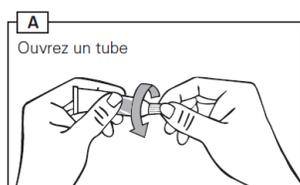
Les effets secondaires de Picato® comprennent :

Effets secondaires les plus courants : réactions cutanées localisées dans la zone de traitement. Ces réactions comprennent : rougeur, desquamation, formation de croûtes, enflure, formation d'une ampoule ou d'un ulcère, durcissement ou épaississement de la peau, exfoliation. Ces réactions peuvent apparaître dans un délai d'un jour après le traitement et peuvent s'aggraver pendant la semaine qui suit l'arrêt de l'utilisation de Picato®. Elles se résorbent habituellement dans les 2 semaines suivant le début d'un traitement sur le visage ou le cuir chevelu et dans les 4 semaines suivant le début d'un traitement sur le corps, les bras, les mains ou les jambes. Si ces réactions ne se résorbent pas, veuillez consulter votre médecin.

Effets secondaires courants : douleur, démangeaisons, irritation ou infection cutanée dans la zone traitée, enflure autour des yeux et maux de tête.

Effets secondaires nécessitant une attention médicale immédiate et de l'aide :

- Réaction allergique grave (enflure des lèvres ou de la langue, trouble respiratoire ou respiration sifflante, oppression thoracique, étourdissements ou perte de connaissance)
- Syndrome de Stevens-Johnson (douleur cutanée généralisée inexplicable, éruption cutanée rouge ou pourpre très étendue, accompagnée de rougeurs et d'ampoules touchant la peau et les muqueuses de la bouche, des yeux, du nez, ou de la région génitale)
- Cas de conjonctivite chimique grave et de brûlure grave des yeux



LEO®

Il est possible que vous présentiez un éclaircissement ou un assombrissement de la couleur de la peau lié à l'utilisation du gel Picato®. De plus, la peau pourrait se scarifier.

Pour toutes questions à propos de votre traitement ou des effets secondaires, veuillez vous adresser à votre fournisseur de soins de santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez le gel Picato® au réfrigérateur (de 2 à 8 °C).

Gardez le gel Picato® hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

N'utilisez pas le gel Picato® après sa date de péremption (EXP). Les tubes ne doivent pas être réutilisés après leur ouverture.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste, au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Le présent document et la monographie de produit intégrale rédigée pour les professionnels de la santé peuvent être consultés à l'adresse suivante :

www.leo-pharma.com/canada ou en communiquant avec le promoteur, LEO Pharma Inc., au : 1-800-668-7234. Vous trouverez également des renseignements additionnels sur le site www.picatosupport.ca.

Le présent feuillet a été rédigé par LEO Pharma Inc.

® Marque déposée de LEO Pharma A/S, utilisée sous licence par LEO Pharma Inc., Thornhill, L3T 7W8

Dernière révision : 20 février 2020